

Année 1929

THESE

N° _____

POUR LE

307

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Marcel MAIRE-AMÉRO

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 13 Janvier 1904, à Paris

DU ROLE DES METAUX
ET DE
L'ALUMINIUM EN PARTICULIER
DANS LA
PATHOGENIE DU CANCER

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DU COLLÈGE DE FRANCE

Président: M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

—
1929

106

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1929

THESE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Marcel MAIRE-AMÉRO

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 13 Janvier 1904, à Paris

DU RÔLE DES MÉTAUX
ET DE
L'ALUMINIUM EN PARTICULIER
DANS LA
PATHOGENIE DU CANCER

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DU COLLÈGE DE FRANCE

Président: M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

MARCEL VIGNÉ

13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1929

I. — PROFESSEURS

Hydrologie, thérapeutique et climatologie.....	MM.
Anatomie	M. VILLARET.
Anatomie médico-chirurgicale	ROUVIERE
Physiologie	CUNEO
Physique médicale	ROGER
Chimie organique et chimie générale	STROHL
Bactériologie	DESGREZ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	LEMIERRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT
Pathologie médicale	Marc J LABBE
Pathologie chirurgicale	N....
Anatomie pathologique	LECENE
Histologie	ROUSSY
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène	LOEPER.
Médecine légale	TANON
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD
Pathologie expérimentale et comparée	MENÉTRIER
	RATHERY.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON
	ACHARD
	N....
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	II. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	TEISSIER
	DELbet
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	LEJARS
Clinique ophtalmologique	GOSSET
Clinique urologique	TERRIEN
	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVLAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	JEANNIN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	J.-L. FAURE
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	VAQUEZ
Clinique thérapeutique chirurgicale	SEBILEAU
Clinique propédeutique	DUVAL
Professeur sans chaire	SERGENT
Clinique de la tuberculose	BRANCA.
	L. BERNARD.

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BIET	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BROcq	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
HARVIER	Pathologie médicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OLIVIER	Anatomie.
PHILIBERT	Bactériologie.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHT Fils	Physiologie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) ..	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.	
BUSQUET.....	Pharmacologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.....	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE à titre permanent

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉRY	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, agréé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'approuve ni l'approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR LÉON MAIRE-AMÉRO

de la Faculté de Médecine de Paris

mon premier Maître

A MA MÈRE

En témoignage de mes sentiments de profonde affection et d'infinie reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Membre du conseil supérieur d'Hygiène
Médecin chef des services techniques d'hygiène à la Préfecture
de Police

*Que nous remercions de l'honneur qu'il a
bien voulu nous faire en acceptant de prési-
der la soutenance de notre thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BORDAS

Professeur suppléant au Collège de France
Inspecteur général des services techniques à la Préfecture
de Police

*Hommage de profonde gratitude et de vive
reconnaissance pour la grande bonté avec la-
quelle il nous a toujours accueilli.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

PROFESSEUR F. WIDAL, Cochin (*in memoriam*).

PROFESSEUR A. GOSSET, Salpêtrière.

PROFESSEUR LÉON BERNARD, Laënnec.

PROFESSEUR MAUCLAIRE, Pitié.

PROFESSEUR R. DEBRE, Enfants-Malades.

DOCTEUR O. MACE, maternité Hôtel-Dieu.

PROFESSEUR ROGER, Hôtel-Dieu.

PROFESSEUR RATHERY, Hôtel-Dieu.

PROFESSEUR VILLARET, Hôtel-Dieu.

DOCTEUR PAUL CHEVALIER, Charité.

DOCTEUR STEVENIN, Bichat.

AU DOCTEUR RAYMOND NEVEU

Chef du laboratoire des services techniques d'hygiène
à la Préfecture de Police
Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui n'a cessé de me prodiguer des encouragements et de me soutenir dans la vie, en témoignage d'une reconnaissance fidèle et dévouée.

AUX DOCTEURS DUVAL-ARNOULD et ARNOULD

En témoignage de la dette de reconnaissance que je leur dois pour les miens.

DU ROLE DES MÉTAUX ET DE L'ALUMINIUM EN PARTICULIER DANS LA PATHOGENIE DU CANCER

AVANT-PROPOS

Si le problème du cancer et ses inconnues ont, dans tous les temps, hanté l'esprit des chercheurs, biologistes et médecins, cette hantise a pris depuis quelques années une acuité sans précédent, et donné lieu à d'innombrables publications. De multiples théories pathogéniques en sont résultées et nous pouvons dire que s'il en est de séduisantes, il en est d'autres qui n'ont pas survécu à leurs auteurs, d'autres enfin, qui sortant du domaine scientifique ont atteint le grand public, capables en de certaines heures de lui procurer de fausses joies (quant à la découverte d'un remède) ou de fausses craintes (quant à la cause même du cancer).

Or le mot cancer, ses ravages de plus en plus étendus, les nombreuses explications de son origine, les créations répétées de ligues ou de sociétés anti-cancéreuses successivement dans tous les pays du monde, ont fini par troubler les masses populaires à ce point que le moindre fait, la moindre hypothèse,

émise à son propos par n'importe qui, le moindre résultat de guérison ou de préservation annoncé, sont de nature à affoler les esprits.

On conçoit ce qui arriva, lorsqu'on apprit que l'usage de l'aluminium pouvait avoir des conséquences fâcheuses pour l'organisme et que parmi ces conséquences on rangeait le cancer !

Jamais métal n'avait encore été accusé à ce point et de pareils méfaits !

C'est précisément devant l'insistance de ces accusations que nous avons décidé d'intervenir et que nous nous sommes demandé si l'aluminium pouvait jouer un rôle dans la production du cancer.

Nous avions initialement l'intention de nous cantonner dans cette recherche, mais nous aurions ainsi laissé de côté un grand nombre de faits très importants, résultats des travaux de ces dernières années sur la pathogénie du cancer, attribuant entre autre un rôle de défense ou de construction à certains métaux dans le processus de la cancérisation. Il nous a donc semblé préférable de procéder à une étude d'ensemble des rapports des métaux et du cancer et d'en dégager le rôle que ces métaux peuvent jouer dans la pathogénie de ce mal, sûr ainsi de contribuer pour une modeste part à l'œuvre déjà entreprise en vue de dévoiler le mystère de cet inconnu : le cancer.

Ainsi envisagé, l'objet de notre travail a pris naturellement une certaine ampleur, car nous avons

été amené à considérer sous tous ses aspects une question particulièrement complexe. Aussi est-ce succinctement, quoique avec précision, que nous présentons le résultat de notre travail.

Notre effort personnel s'est essentiellement porté sur les données du problème encore imprécises ou controversées.

L'étude des pouvoirs de certains métaux a particulièrement retenu notre attention, tant leur connaissance est susceptible de préciser les opinions admises en matière de cancérisation ou de faire naître l'espoir d'en modifier un peu le processus ou l'évolution.

De même, nous avons apporté tous nos soins à l'étude de la toxicité de l'aluminium, seule capable de dire si on doit le redouter ; toutes les opinions même les plus récentes souvent contradictoires, ont été passées en revue. Une large place a été réservée à l'étude des poudres à faire lever la pâte, à base de sels d'aluminium, que nous avons surtout considérées dans leurs rapports avec la production des cancers digestifs.

Au soutien de chaque chapitre, nous produisons une documentation abondante. Nous n'avons pu retenir toute celle que nous avons réunie, mais nous avons choisi tout ce qui pouvait être utile pour des recherches ultérieures.

Nous remercions vivement les professeurs Bor-

das et Tanon et tous ceux qui ont bien voulu nous donner leur appui, de l'importante documentation qu'ils nous ont procurée, de la bienveillance qu'ils n'ont cessé de nous témoigner durant tout le travail préparatoire de notre thèse.

PLAN GENERAL

Notre étude comporte les chapitres suivants :

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

PREMIÈRE PARTIE : Etude de la cellule cancéreuse.

CHAPITRE I. — Les troubles et les modifications physico-chimiques chez les porteurs de tumeurs. — Les ions minéraux dans les tissus et les humeurs.

CHAPITRE II. — Les modifications rencontrées chez les porteurs de tumeurs sont sous la dépendance d'une action particulière des ions. Les ions potassium et calcium.

CHAPITRE III. — Actions particulières de l'ion magnésium.

CHAPITRE IV. — De la division cellulaire et de ses rapports avec les ions métalliques. — Bio-radioactivité.

CHAPITRE V. — Comment concevoir le rôle des métaux, partie de notre organisme, dans le processus de la cancérisation.

DEUXIÈME PARTIE :

CHAPITRE I. — L'activité des métaux vis-à-vis du cancer se limite-t-elle aux ions minéraux ?
Le cuivre et le plomb.

CHAPITRE II. — L'activité de ces métaux, quoique empêchante, n'est pas élective vis-à-vis du cancer.

TROISIÈME PARTIE : Cancer de l'aluminium.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

CHAPITRE I. — Chimie de l'aluminium.

CHAPITRE II. — Toxicité de l'aluminium et de ses sels. Alumine.

CHAPITRE III. — Toxicité de l'aluminium et de ses sels (suite) : les sels solubles.

CHAPITRE IV. — Les levures d'alun (Baking powders).

CHAPITRE V. — Conclusion : cancer et aluminium.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

BIBLIOGRAPHIE.

CONSIDERATIONS GENERALES

Les rapports des métaux et du cancer n'ont jamais encore fait l'objet d'une étude d'ensemble. C'est qu'en effet des recherches récentes permettent aujourd'hui d'envisager le problème du cancer sous un angle nouveau : la notion récemment acquise de la nécessité d'une intoxication lente de l'organisme préalable à toutes causes d'irritation productrice de tumeurs, oblige à considérer les facteurs de cette intoxication. Les notions anciennes de cancer d'origine microbienne, cancer d'origine embryonnaire ou résultant d'une évolution spéciale de la cellule normale, n'expliquent pas toutes les productions du cancer. Le cellule cancéreuse a des caractères bien particuliers, et ni l'infection, ni l'embryogénie ne suffisent à expliquer les transformations de la cellule normale en cellule cancéreuse. L'apparition en tissu sain de tumeurs d'origine cancéreuse (Roussy) fait penser qu'entre l'irritation chronique, les malformations embryonnaires, les infections, toutes causes enfin qui ont été proposées pour expliquer l'origine du cancer... et le cancer, il y a une inconnue qui reste posée.

Les progrès de la chimie biologique et surtout de la chimie physique, quoique encore hésitants, permettent d'entrevoir le cancer comme l'expression d'un bouleversement intrinsèque physico-chimique de la cellule, frappant simultanément les complexes colloïdaux nucléaires et protoplasmiques et se traduisant, au sein de la cellule par la présence d'un métabolisme fonctionnel nouveau, différent de celui de la cellule normale, qui, une fois établi, paraît définitif et irréversible.

Nous touchons là à la Biologie générale : l'intoxication préalable à l'éclosion d'un cancer, dont la nécessité paraît dès lors évidente, résulterait d'une perturbation générale, profonde, des fonctions vitales.

Claude Bernard a dit qu'il n'existe qu'une physiologie et non pas une physiologie et une pathologie; on peut dire de même qu'il ne doit y avoir qu'une physico-chimie de la cellule, que celle-ci soit typique ou atypique, l'anomalie étant une pure question de degré.

La connaissance des facteurs dont dépend le bouleversement intrinsèque de la cellule, n'a donc pas seulement un intérêt doctrinal pour le savant, mais aussi un intérêt pratique pour le médecin : la prophylaxie et la thérapeutique du cancer ne sont-elles pas liées directement à la connaissance de son origine ?

Est-il possible, et comment pouvons-nous appré-

cier le nouveau métabolisme de la cellule cancéreuse, différent de celui de la cellule normale ?

L'étude qui va suivre va nous permettre de répondre à cette question en nous laissant entrevoir le rôle des complexes colloïdaux métalliques dans la constitution de ce bouleversement de l'habitus général de la cellule normale.

PREMIERE PARTIE

ETUDE DE LA CELLULE CANCEREUSE

Les ions minéraux

K, Ca, Na, Mg,

CHAPITRE I

LES TROUBLES ET LES MODIFICATIONS PHYSICO-CHIMIQUES CHEZ LES PORTEURS DE TUMEURS

Les ions minéraux

Le rôle primordial des ions minéraux dans la vie cellulaire a fortement attiré l'attention des chercheurs. Ce sont eux, en effet, qui exercent une influence prépondérante sur les colloïdes cellulaires de la membrane, desquels dépendent tous les échanges de la cellule. Ce sont eux qui règlent, de plus, la pression osmotique, la neutralisation des acides, en un mot, toutes les réactions physico-chimiques intimes de la cellule.

On conçoit dès lors toute l'importance d'une

perturbation quelconque se produisant au cours de ces phénomènes intimes de la vie cellulaire. La connaissance des troubles et des modifications physico-chimiques survenant chez les porteurs de tumeurs devient donc primordiale quant aux notions qu'elle serait susceptible de fournir sur la genèse du cancer.

Nous étudierons donc successivement :

I. La teneur en **matières minérales** des tissus normaux et cancéreux.

II. Les ions minéraux dans les humeurs des cancéreux.

I. — *La teneur en matières minérales des tissus normaux et cancéreux*

A. *L'analyse chimique des cendres des tissus*, faite avec des méthodes souvent différentes, montre qu'il est possible de caractériser un tissu normal donné et, en comparant les proportions de ses éléments minéraux, de le différencier d'un tissu inflammatoire ou d'un tissu malin ou cancéreux. Le tissu malin a toujours au cours de ces recherches montré une affinité élective pour les ions minéraux qui s'y retrouvent avec des proportions plus grandes que dans les tissus normaux. — Ces proportions sont d'ailleurs variables, même dans ces tissus malins, et ainsi qu'il résulte des travaux de nombreux auteurs, Clowes, Beebe, Frisbie, Watermann, Moores et Morawski, permettent des distinctions parmi eux.

On constate, en effet, une teneur élevée en *Sodium*, plus élevée en *Potassium* et parallèlement une teneur très basse en *Calcium* et *Magnésium*. Il y a également une déperdition en fer et en soufre (*A. Robin et Bournigault*).

Et l'on peut ajouter avec *Watermann et Beebe* que plus le potentiel de croissance d'un tissu, c'est-à-dire son degré de malignité (puisqu'il s'agit de tissu cancéreux) est élevé, plus le rapport entre ces deux corps K et Ca, atteint des chiffres très élevés, alors que dans le cas contraire (potentiel de croissance diminué) le rapport est extrêmement abaissé et parfois ramené aux alentours de 0 (zéro).

Plus le taux du K est élevé, en effet, plus on a affaire à un tissu en grande activité de croissance. Par contre, dans les cas où les tumeurs sont en voie de dégénérescence, la teneur s'abaisse proportionnellement à cette dégénérescence.

Pour le Ca le rapport est inverse. Dans un cancer à évolution rapide le Ca a un taux très bas, taux qui remonte progressivement au fur et à mesure que l'évolution se ralentit. Il est donc élevé dans une tumeur à évolution bénigne.

Voici quelques exemples :

a)	K%	Ca%	K/Ca
Cancer du sein à évolution très rapide...	1,16	0,031	39
Squirrhe du sein à évolution lente	0,395	0,951	4
Fibroadénome du sein...	0,082	0,101	0,8

(*Watermann in Reding.*)

b) Dans deux cas de sarcomes, le rapport était dans la proportion de 1,625 (K) contre 0,60 (Ca) (pour 100 grammes de tissus desséchés).

(Beebe.)

c) Dans un cas de cancer pancréatique avec métastases dans le foie, les chiffres étaient :

Tumeur primitive (pancréas)	Ca = 0,14	K = 0,383
Tumeur secondaire	— = 0,115	— = 0,974
Foie	— = 0,07	— = 0,82

(Beebe.)

(Il est à remarquer que tous ces chiffres ne valent que comparés avec les précédents ; ajoutons que dans le dernier cas la tumeur pancréatique était en voie de dégénérescence.)

B. Par une autre méthode permettant de rechercher et de doser approximativement, par un procédé micro-chimique, la quantité et la répartition des ions métalliques dans un tissu, *Mac Callums* confirma et expliqua les résultats obtenus par l'analyse des cendres de tumeurs.

Watermann reprit cette méthode et apporta de nouvelles précisions en ce qui concerne les ions K et Ca. Il précipite le K par le nitrite de Cobalt, suivant la méthode d'Hamburger et le Ca par un procédé plus complexe dans les détails duquel nous ne pouvons entrer ici.

Voici ses résultats :

a) *Tissus normaux.*

1° Dans les tissus normaux les figures de Potas-

sium précipitées montrent que le métal se localise principalement dans l'épithélium, les glandes, et les poils, tandis que le tissu conjonctif et le pourtour des vaisseaux n'en contiennent que de très fines particules. Le K se présente sous forme de particules d'un noir intense.

2° Les figures de Calcium, déjà moins colorées, montrent un violent contraste avec les précédentes : épithélium, glandes et poils sont à peine touchés ; par contre, le tissu conjonctif contient beaucoup de Calcium et des traces seulement de potassium.

b) Tissus cancéreux.

Si maintenant nous envisageons un tissu aux différents stades de son évolution maligne, nous voyons 1° que les premiers effets du badigeonnage au goudron se signalent par l'apparition de dépôts de K dans le tissu conjonctif, de sorte que la caractéristique entre les deux tissus normaux et cancéreux s'efface.

2° La figure de Ca est moins reconnaissable à cause de l'infiltration produite par les dépôts de Ca.

3° Dans le papillome l'allure est caractéristique. On remarque bien des dépôts de K dans le tissu conjonctif et de Ca dans l'épithélium. Mais la distinction entre les deux tissus (normaux et papillome) reste parfaitement nette.

4° Dans le Carcinome, cette distinction n'est plus possible.

Ladreyt de l'Institut océanographique de Monaco, poursuivant des essais semblables, est arrivé aux mêmes résultats : le potassium se trouvant en dépôts très denses dans les tissus sarcomateux alors qu'il est rare dans les tissus inflammatoires.

C. A. Policard et D. Pillet étudiant également la teneur en matières minérales fixes dans les tumeurs transmissibles du rat, par la méthode de la micro-incinération sont arrivés aux résultats suivants, résultats intéressants en ce sens, qu'ils confirment les précédents et qu'ils localisent mieux au sein de la tumeur, la proportion des ions K et Ca, nous permettant ainsi d'entrevoir le rôle joué par ces ions, rôle que nous préciserons plus loin.

1° A la périphérie des tumeurs se trouve une zone de tissu très actif, sans parties nécrosées. Cette zone est relativement pauvre en cendres. Le calcium fait presque entièrement défaut ; par contre, le K a un taux en proportion plus élevé. (Ceci est à rapprocher du fait signalé par Beebe que chez les végétaux à croissance rapide la teneur en cendres où domine le potassium, est également très basse, la rapidité de l'accroissement épuisant tous les éléments-d'apport).

2° En son centre, comme le fait est constant dans beaucoup de sarcomes humains, la tumeur expérimentale du rat présente des zones de nécrose. A ce niveau, la teneur en cendres est plus élevée, le calcium s'y trouve en plus grande abondance, alors que le K est à peine remarqué. Le rapport K/Ca est donc inverse.

3° Des travaux d'autres auteurs, *A. Robin, Delbet, Ch. Richet et Zeller* (Heidelberg) montrent enfin que la zone de défense qui circonscrit tout néoplasme renferme une quantité élevée de *Magnésium* et de *Calcium*.

II. — *Les ions minéraux dans les humeurs des cancéreux.*

Les modifications que nous venons de percevoir dans les tissus cancéreux se rencontrent-elles aussi dans les humeurs ?

Slosse et Reding qui se sont attachés particulièrement à cette recherche répondent par l'affirmative.

Un moyen indirect permet en effet de mesurer les ions Ca dans le sang : la formule de *Rona* :

$$\text{Ca} = \frac{\text{CH}}{\text{HCo}^3}$$

Dans cette formule, CH représente le Ph sanguin normal = 7, et l'on sait que chez les cancéreux le plasma sanguin, ainsi qu'il résulte des recherches de *Watermann* et de *Van Slyke* ou de *Rohonyi* a une réaction alcaline supérieure à celle du plasma normal. Il semble, de plus, à la lueur de travaux récents, que cette élévation précède l'apparition des tumeurs et soit sous l'influence des glandes internes. Fait à retenir et qui nous permettra de fonder notre hypothèse terminale sur l'activité des ions métalli-

ques. En admettant donc que CH (Ph) soit constant, il suffit de doser dans la formule de Rona, la teneur en bicarbonate, pour avoir la teneur en Ca des tumeurs. *Watermann* qui a fait ces recherches, conclut que l'augmentation du taux de l'alcalinité sanguine (qu'il évalue à 10 o/o) correspond à une diminution pouvant être estimée à 3 milligrammes par litre, le sang en contiendrait 27 milligrammes au lieu de 30 par litre. D'autre part, si la quantité du K augmente dans le sérum des humeurs, la quantité de magnésium est également diminuée.

CHAPITRE II

LES MODIFICATIONS RENCONTREES CHEZ LES PORTEURS DE TUMEUR SONT SOUS LA DE- PENDANCE D'UNE ACTION PARTICULIERE DES IONS.

LES IONS POTASSIUM ET CALCIUM

Un point est acquis : les tissus cancéreux fixent électivement les ions minéraux dans des proportions telles qu'il est inusité de les rencontrer dans les tissus sains ; seul un bouleversement profond dans l'équilibre des ions minéraux qui caractérise un tissu normal peut en fournir une explication.

Nous ne croyons pas qu'il s'agisse d'une simple accentuation des phénomènes d'échange dont est le siège tout tissu en voie de prolifération : il y a plus qu'une « fuite » en éléments minéraux traduisant l'activité des cellules ; il y a « trouble » puisque ces éléments qui en général conservent des proportions sensiblement égales à celles qui caractérisent un état de repos, voient ces proportions considérablement bouleversées, et ce, suivant une loi qui semble bien propre à la nature cancéreuse des tissus.

Quelle est la cause de ce bouleversement ?

On peut concevoir après ce que nous avons dit, que les ions tiennent un rôle, exercent une action dans la production de ces phénomènes.

Quelle est cette action ?

L'étude de la résistance électrique des tissus normaux et néoplasiques, en soulignant les différences qui existent entre chacun d'eux va nous permettre de comprendre cette action des ions, tout en la délimitant.

Le rapport qui existe entre la résistance absolue d'un tissu et la résistance de polarisation, et qui est d'une *fixité absolue* dans tout tissu normal, est en effet, *considérablement abaissé* dans la cellule maligne.

Nous ne pouvons entrer dans le détail de tous les travaux pratiqués à ce sujet, en particulier par *Clowes* (1918) et *Watermann* — qu'il nous soit permis d'en donner seulement les résultats, en ne considérant que le rôle et l'influence des ions métalliques libres sur les colloïdes de la membrane, qui règle l'entrée et la sortie de tous matériaux cellulaires. Et cela, sans méconnaître leur importance égale sur la tension osmotique, entre les tissus et les humeurs, sur la neutralisation des acides, sur les réactions chimiques intimes de la cellule, conséquence des altérations du plasma cancéreux.

Voici les conclusions de *Watermann* :

1.° La résistance de polarisation, avec une solu-

tion de Ringer comme électrolyte, s'abaisse dans les tumeurs, comparativement aux tissus normaux ou inflammatoires, à un *chiffre très bas*.

2° Si l'on étudie l'influence des différents ions métalliques sur les résistances électriques, au moyen de papiers-filtres imbibés d'électrolytes différents, on a les résultats ci-dessous :

a) Quand on substitue au Ringer une solution
P
isotonique de NaCl ou de KCl le rapport — mesu-
R

rant la résistance de polarisation ne subit pas de changements appréciables dans les tissus normaux. Une solution de CaCl_2 diminue légèrement cette constante.

b) Dans les tissus malins, au contraire, aussi bien que dans les tissus en voie de transformation maligne, le passage du courant à travers la solution de CaCl_2 augmente considérablement la polarisation et la porte même à son niveau normal.

Une solution de NaCl ou de KCl reste indifférente.

Comment expliquer ces phénomènes ?

Les ions métalliques agissent vraisemblablement sur les colloïdes de la membrane, et par elle modifient le pouvoir de pénétration des différents ions à l'intérieur de la cellule.

Dans les cellules normales, le courant électrique

développe avec les ions Na et K, comme électrolytes, une forte polarisation. Il faut donc que ces ions aient pu pénétrer facilement à travers la surface colloïde de la membrane, pour pouvoir développer secondairement le courant de polarisation.

Avec les ions Ca au contraire, la membrane se condense et les ions K Na et Ca entrent plus difficilement, et il en résulte une résistance de polarisation peu élevée.

Dans les cellules des tumeurs les rapports des différents ions entre eux, — ainsi que nous l'avons déjà fait prévoir, et la suite le démontre — ont disparu : la membrane cellulaire est altérée, de sorte que les cations aussi bien que les anions peuvent pénétrer plus librement dans les cellules. Conséquemment, la résistance absolue et la polarisation sont faibles.

Si on fait passer un courant d'ion Ca, l'action de condensation que l'on voit se produire sur la membrane sous l'influence du Ca rétablit les rapports normaux et la polarisation habituelle reparaît.

Les ions minéraux ont donc une action qui est propre à chacun d'eux. Ainsi, dit Roussy, le *Potassium* peut être considéré comme ayant une *action de dilution* et le *Calcium* une *action de condensation* sur le complexe physico-chimique cellulaire.

A quoi correspondent ces actions de dilution ou de condensation de la membrane ?

Quoique l'explication en soit mal aisée, il semble, qu'après tout ce que nous avons dit sur la te-

neur des tissus cancéreux en ions minéraux ces phénomènes répondent à des réactions vitales et évolutives différentes l'une de l'autre, ainsi que nous l'avons déjà laissé entendre.

L'aspect de condensation cellulaire (calcium) semble correspondre à une *atténuation des phénomènes vitaux et à un ralentissement évolutif*, tandis que l'aspect de dilution cellulaire (Potassium) correspond à *des phénomènes inverses : accroissement des phénomènes vitaux et accélération évolutive*. En un mot dilution, teneur élevée en K, tumeur à évolution rapide ; condensation, teneur élevée en Calcium, tumeur à évolution bénigne. Nous rejoignons là ce que nous avons laissé entendre antérieurement.

Avons-nous un contrôle expérimental de ces phénomènes ?

Oui. L'action stimulante du K est bien connue depuis les travaux de *Price Jones, Roffo et Landabaru, Nègre, Roussy et Peyre, Troisier et Wolf*.

Ces derniers, en effet, avant d'inoculer des fragments de tumeur, les ont immergés pendant des temps plus ou moins prolongés dans des solutions isotoniques de calcium et de potassium (KCl à raison de 7 pour 1.000 et CaCl^2 4,8 pour 1.000). Ils constatèrent que le *Calcium* retarde l'apparition de la tumeur (5 à 10 jours) suivant la durée de l'immersion, et peut diminuer le nombre des greffes positives. Par contre le *Potassium* aurait une action franchement favorable en ce qui concerne les greff-

fons : non seulement à l'encontre du calcium, il augmente considérablement le pourcentage des greffes positives, mais il diminue la période de latence s'écoulant entre l'inoculation et l'apparition de la tumeur.

Non seulement la prise des greffons est plus rapide, plus certaine, mais le potassium exerce la même action stimulante vis-à-vis des *tumeurs spontanées* dont la croissance est activement influencée.

On peut rapprocher de ces faits les résultats obtenus en 1910 dans le laboratoire du Professeur Borrel de l'Institut Pasteur qui, étudiant l'influence des régimes alimentaires salins sur le développement de la *tumeur B* (adéno-carcinome de la souris) constata déjà l'influence nettement favorisante sur l'évolution de la greffe cancéreuse des sels de potassium donnés par ingestion aux souris, à partir de la date de l'inoculation de la tumeur.

Cette action, concluent *Troisie et Wolf*, dans la relation de leurs travaux, à laquelle nous empruntons de larges extraits, se manifeste :

1° *Sur le nombre des tumeurs développées* qui est plus élevé chez les souris alimentées avec les divers sels de K que chez les souris témoins.

2° *Sur les dimensions des tumeurs* qui sont plus volumineuses.

Le Chlorure de Sodium ou de Baryum avaient au contraire une action différente : moins favora-

bles (Sodium), défavorables (Baryum) dans les mêmes conditions.

A rapprocher également les résultats obtenus aux Etats-Unis par *Beebe et Clowes et Frisbie* qui remarquèrent que chez les souris préalablement injectées ou ayant ingéré de grosses quantités de K, les greffes positives atteignirent un pourcentage plus élevé que chez les souris ayant absorbé du Calcium par les mêmes voies.

Nous rappellerons pour mémoire enfin, qu'en cas de coexistence de syphilis et de néoplasme on ne doit pas prescrire d'Iodure de potassium qui accélère la marche du cancer et en aggrave les lésions.

CHAPITRE III

(Suite du chapitre précédent)

ACTIONS PARTICULIERES DU MAGNESIUM

Nous venons de voir le rôle antagoniste certain des ions Ca et K. Cet antagonisme se reflète dans la série des métaux à laquelle chacun appartient. En effet, au point de vue biologique on reconnaît à ces deux groupes, *métaux alcalins*, *métaux alcalino-terreux* des propriétés opposées : alors que les premiers sont *accélérateurs* des phénomènes métaboliques (Na et K) les autres Ca Mg, alcalino-terreux sont franchement *inhibiteurs*. D'une façon plus générale encore on accorde une grande importance à la valence des métaux et alors qu'en effet, les *monovalents* (K, Na...) rentrent dans la première catégorie comme accélérateurs, les *bivalents* seraient inhibiteurs, les *trivalents* n'auraient aucune action déterminée et resteraient indifférents. (Aluminium, etc...). Un essai de classification a été ébauché à cet effet par Fusao Ischiwara, Neuberg et Gaspari, Ogaga.

Nous ne pouvons entrer dans tous les détails

de cette classification. Nous nous bornerons à l'étude des ions *magnésiens*, parce que se plaçant à côté du Calcium ainsi que nous l'avons déjà remarqué, son étude va nous permettre de clore notre travail sur la série des ions métalliques faisant partie intégrante de notre organisme. Le magnésium est intéressant encore à un autre point de vue : outre que son étude confirme l'action déjà évidente des métaux dans le processus de la cancérisation, elle permet d'entrevoir un autre mode d'action des métaux qui sera le propre de tous ceux qui ont été spécialement étudiés en vue de la thérapeutique du cancer et qu'il nous restera à notre tour à étudier par la suite.

Il semble que l'on puisse faire remonter la notion d'action empêchante du magnésium à l'observation première de *Fonsagrive* qui, en 1878, constata la disparition des verrues et de certains papillomes de la prolifcation sous l'influence des répétée d'une faible quantité de magnésie anglaise. Il constata même un ralentissement net dans ces papillomes dès la prolifcation sous l'influence des premières doses de ce médicament.

D'autres après lui firent les mêmes constatations : *Delthil, Clague, Sargnon, Aubert, Colrat, Dortu, Petges, Roux, Credo*, puis *Becker, Lucas-Championnière, Barbarin*. Ces derniers employaient du chlorate de magnésium, alors que *d'Ozenne* n'a reconnu aucune propriété empêchante au chlorate de soude employé dans les mêmes conditions ; c'est donc bien l'élément magnésium qui semble utile.

Mais les plus intéressantes recherches faites à ce sujet ont été entreprises par *Dubar* (de Dijon), *Slosse et Reding*, puis *Jules Regnault*, *Voisenet*, *A. Robin*, *J. Thomas*, *Trucker* et *Wiki* et tout récemment le professeur *Pierre Delbet* et ses élèves *Godard*, *Palios* et *Karajanopoulo*.

Toutes ces recherches que nous ne pouvons malheureusement pas reproduire, sont particulièrement intéressantes. Toutes venant confirmer les résultats de *Slosse et Reding* qui ont apporté une explication digne d'être retenue, qu'il nous soit permis de nous arrêter aux recherches de ces auteurs.

Si, en effet, les sels de magnésium sont doués d'un pouvoir inhibiteur sur le système nerveux sensitif (arrêt des douleurs des cancéreux, *Dubar*) il semble bien que ces effets ainsi que d'autres ne concernent que des phénomènes accessoires dans la cancérose. Leurs principaux se font sentir, sans qu'un doute soit possible, sur la prolifération tumorale d'abord.

Les expériences de *Reding* suffisamment suggestives le font admettre.

On sait que le badigeonnage de la peau par le goudron détermine l'apparition d'un cancer cutané vers le 70^e jour du traitement.

Or, *Reding*, modifiant le milieu salin en introduisant du magnésium à des doses différentes et sous des formes variées, constata que si la dose de magnésium est minime, le cancer cutané apparaît avec un certain retard, faible il est vrai, mais exis-

tant. Si par contre, la quantité de magnésium est plus forte et mieux absorbée, la tumeur n'apparaît pas chez des souris observées pendant longtemps, 130 jours et plus.

Au point de vue histochimique, l'action du magnésium sur la tumeur en fonte est aussi évidente, et se traduit par la diminution progressive des mitoses, puis leur disparition totale et par l'envahissement de la tumeur par un tissu scléreux très dense. De petits nodules cutanés saisis au moment où ils allaient disparaître montraient encore de petits îlots de cellules néoplasiques inertes et atrophiées, écrasées par le tissu scléreux.

Aucune trace de leucocytose ni de dégénérescence cellulaire ne donnait la raison de la disparition de la tumeur. Il faut bien admettre une action particulière propre au magnésium.

Or cette action empêchante n'est pas la seule manifestée par le magnésium.

Ainsi qu'il résulte d'autres expériences de Redding faites en collaboration avec Slosse (des Laboratoires de Biochimie Solvay à Bruxelles) le magnésium apporte de profondes modifications dans le métabolisme de l'organisme cancéreux, métabolisme fonctionnel nouveau, propre à la nature cancéreuse de l'affection en cause ainsi que nous l'avons vu dans un chapitre précédent. Et ceci est particulièrement frappant :

a) L'élimination de l'azote totale diminue au-

tant sous l'action du magnésium chez le lapin et l'homme normal que chez l'homme cancéreux ;

b) Mais l'élimination de la créatine et de l'acide urique qui diminue chez l'homme et le lapin normal, *augmente chez les cancéreux* ;

c) L'élimination du NaCl s'abaisse dans les trois cas ;

d) Enfin l'élimination du K est grandement influencée.

Or, nous savons déjà le rôle important que joue le K dans le développement des tumeurs.

Reding et Slosse réalisèrent entre autres l'expérience suivante :

Dans une première période (A) de quatre jours, ils recueillirent soigneusement, chez une malade atteinte d'un carcinome abdominal et soumise à un régime invariable et connu, *urines et fèces*, de façon à déterminer son coefficient normal d'élimination des ions K, Na, Ca et Mg.

Elle reçut ensuite une injection de magnésium.

Et dans une deuxième période (B), de même durée, ils déterminèrent son coefficient d'élimination des mêmes métaux.

Voici leurs résultats ; élimination totale : urines et fèces en un jour (moyenne des quatre jours, en gramme).

		K.	Na	Ca	Mg
A	Urines	0.7822	0.1270	0.2770	0.0198
	Fèces	0.4280	0.0104	0.6051	0.1597
	Total	1.2102	0.1374	0.9921	0.1795
B	Urines	0.7720	0.0431	0.2094	0.0983
	Fèces	1.7255	0.2443	5.3701	0.0989
	Total	2.4975	0.2874	5.5795	0.1972

Interprétons ces résultats :

Sous l'influence du magnésium, il y a une augmentation considérable (ici du simple au double) de l'élimination du K. or si le potassium est connu pour avoir une action favorisante sur la prise des greffes cancéreuses, si d'une façon plus générale on connaît l'importance de la présence du potassium pour l'accroissement des végétaux (engrais chimiques et présence en quantité considérable dans les tissus végétaux), le *magnésium* est connu pour avoir une action encore plus nécessaire, non seulement chez les végétaux où son élément se retrouve, mais aussi chez l'homme et particulièrement chez lui.

Le fait que le magnésium se rencontre abondamment dans la nature sous forme de combinaisons salines, chlorure, sulfate, nitrate en dissolution dans les eaux de mer, dans beaucoup d'eaux potables et dans un très grand nombre d'eaux minérales ; qu'il se rencontre abondamment aussi dans la substance

grise du cerveau et dans tous les organes à fonctions hautement différenciées ; qu'il est capable comme aucune autre substance d'exalter les défenses naturelles (Delbet) ; le fait enfin, que tous les composés organo-magnésiens dont *Grignard* a montré l'extraordinaire puissance de synthèse, sont faits d'un radical de magnésium ; que le magnésium est à la chlorophylle ce que le fer est à l'hémoglobine (Willstœtter) ce qui a permis de concevoir deux modalités de la vie : la vie de synthèse à base de magnésium, la vie d'oxydation à base de fer, tous ces faits, sommes-nous portés à dire, obligent à considérer le magnésium comme un élément nécessaire.

Dès lors, pourquoi ne pas supposer qu'une carence en ce sel soit des plus funeste pour notre organisme ? Si aucune recherche ne permet de répondre d'une façon absolue à cette question, pourquoi refuser *a priori* à ce métal un rôle si important, pourquoi ne pas lui faire jouer dans la cancérose le rôle qu'il peut y jouer ?

Des recherches récentes de *Delbet* sur les sels halogénés de magnésium semblent vouloir leur faire jouer un rôle de premier ordre dans le cancer. Leur action freinatrice ne peut en tous cas être niée, quant au cancer expérimental.

Cette action est-elle due à une toxicité particulière du magnésium pour la cellule cancéreuse ? Rien n'autorise cette interprétation.

Nous croyons bien plutôt, et en cela nous ne nous éloignons pas de la pensée de *Reding* et de

Slosse, que le magnésium, étant donné les *grandes affinités de notre organisme* pour lui, agit en troublant le métabolisme général et anormal de la cellule cancéreuse. Le nouvel équilibre ionique produit par l'introduction du magnésium, venant se substituer à l'ancien, contrecarrerait l'action antérieure du premier et par suite empêcherait l'évolution cancéreuse de se continuer.

Cette hypothèse est hardie, nous l'avouons. Elle est séduisante ; il manque encore le contrôle expérimental nécessaire à son adoption définitive.

Mais cela ne nous rapproche-t-il pas de nos connaissances sur les ions Ca et K ? Non seulement leur rôle devient évident puisqu'il suffit par exemple de modifier l'équilibre ionique existant par la substitution d'un élément ion métallique à un autre, pour voir l'action des ions K entravée, mais encore *cette action, qui se manifeste par une accélération des phénomènes vitaux, se présente comme une action qui dépend en propre d'un ion K et de lui seul à proprement parler.*

Qui donne donc à l'ion K ou Ca un tel pouvoir ?

CHAPITRE IV

DE LA DIVISION CELLULAIRE ET DE SES RAPPORTS AVEC LES IONS METALLIQUES

Bioradioactivité

Diverses explications ont été données pour expliquer la provenance de ce pouvoir particulier des ions K et Ca sur les phénomènes vitaux. Une de ces explications est à retenir et nous paraît vraisemblablement correspondre le mieux aux idées que nous nous en faisons actuellement.

Les études poursuivies depuis quelques années en effet, sur la radioactivité ont apporté une série de notions nouvelles particulièrement intéressantes ; elles ont entre autres mis en lumière le rôle que la radioactivité doit jouer dans les phénomènes de la division cellulaire.

Nous savons que la caractéristique de la cellule cancéreuse est une faculté particulière, qu'elle a en propre, de reproduction, se traduisant par de nombreuses figures de Karyokinèse sous le microscope.

Cette fertilité est *acquise définitivement*, et se transmet aux cellules-filles de façon quasi indéfinie.

Qui donne à la cellule cancéreuse ce pouvoir d'accroissement irrémédiable et irréversible ?

Les notions de bioradioactivité, d'acquisition récente, vont nous permettre de répondre à cette question.

Nous savons en effet, que les facteurs capables de déclencher la division d'une cellule, peuvent être de plusieurs ordres, physique, mécanique, chimique, biologique, facteurs secondaires d'ailleurs, le mécanisme même de la division apparaissant comme devant être unique.

Celui-ci est resté longtemps inconnu. Mais de nombreuses recherches à la suite des travaux de *J. Perrin* sur les transformations de la matière, semblent avoir permis, ainsi que *Magrou* l'a fait, de ramener ce mécanisme intime de la division cellulaire à un phénomène d'ordre vibratoire.

Selon Perrin, en effet, toute dislocation de la matière (qu'il s'agisse de dislocations superficielles telles que les dissolutions, les ruptures de valence entraînant des réactions chimiques ou des dislocations de noyaux atomiques caractérisant la radioactivité) est provoquée par les vibrations qui constituent la lumière visible ou invisible. Chaque dislocation est accordée à une lumière de fréquence déterminée d'autant plus grande que l'édifice à disloquer est plus cohérent.

« Si l'on applique cette théorie à la matière...

vivante écrit *Magrou* « on est conduit par là à supposer que les dislocations des centrosomes et de la chromatine qui aboutissent à la division karyokinétique des cellules, sont provoquées par les radiations lumineuses, appartenant ou non au spectre visible.

« Si l'on observe que la figure de Karyokinèse évoque d'une manière frappante un phénomène vibratoire, avec ses deux nœuds coïncidant avec les centrosomes et son centre qui correspond précisément à la zone de dislocation de la chromatine, on n'a pas de peine à imaginer que la cellule se comporte comme un résonateur, entrant en vibration (c'est-à-dire en Karyokinèse) sous l'influence d'une radiation de fréquence convenable. »

Ces radiations agissent vraisemblablement sur les éléments du noyau de plusieurs façons. Elles disloqueront la chromatine et mobiliseront les chromosomes par des phénomènes de résonance (*Magrou*). Mais elles peuvent aussi (*Georges Bohn*) en frappant certains éléments cellulaires donner naissance à des rayonnements corpusculaires secondaires capables par leurs charges électriques de déclencher à leur tour la karyokinèse, réalisant ainsi une reproduction quasi indéfinie des phénomènes karyokinétiques.

Les expériences récentes de *Gurwitsch* et de *Bohn* confirment cette hypothèse.

Ne connaît-on pas d'autre part, l'action du Radium et des Rayons X sur les tumeurs cancéreuses ? On sait que ces substances émettent des radiations à

très grandes fréquences de vibration (longueur d'onde de 49 à 0,003 millionième de micron) ; on sait également qu'à petites doses répétées leur action sur une tumeur ou sur une greffe est particulièrement sensible et favorisante, alors qu'à fortes doses leur action est nettement empêchante. (Cancer des radio-logues et radiothérapie des tumeurs.)

Mais le radium et les rayons X ne sont pas les seules substances radioactives qui existent. Les recherches sur la bioradioactivité ont, en effet, mis en lumière la *radioactivité certaine des métaux alcalins*. Ainsi donc les métaux alcalins que nous avons vu avoir un rôle considérable voient ce rôle précisé, et leurs actions que l'on délimitait mais dont on ignorait la cause, viennent immédiatement sous la dépendance de cette qualité radioactive, qu'ils sont à peu près seuls à posséder, quant à présent, parmi tous les métaux !

A. Potassium.

C'est à Campbell et à Wood (1906) que l'on doit cette notion. Zwaardemaker, beaucoup plus tard (1917) ainsi que ses élèves reprirent la question et prouvèrent qu'il était possible d'accorder un rôle important au Potassium, qui en tant que corps radioactif pourrait se concentrer dans les cellules (surtout leurs membranes) et par l'action radioactive ininterrompue en provoquer la division cellulaire, action ininterrompue, ajoutent-ils, parce qu'il est en même temps sensible en tant que corps chimique,

aux radiations. On sait, en effet, que toute réaction chimique se fait toujours en deux phases : l'une avec absorption, l'autre avec émission d'énergie — aussi *le phénomène est réversible*. Le Potassium, exposé à la lumière est le siège de modifications physico-chimiques considérables (au point qu'il a été utilisé pour enregistrer les variations les plus faibles de l'intensité lumineuse). Ces réactions relèvent d'une action photochimique : le fait que la lumière décompose les corps n'est qu'un cas particulier d'une action générale électro-chimique et nous savons que sous l'influence des rayons X (c'est-à-dire de radiations) les *métaux* et les gaz donnent lieu à une émission d'électrons — ces phénomènes se présentent donc comme une réaction chimique; ils sont réversibles.

Aussi peut-on considérer que le potassium qui émet des rayons très pénétrants rayons β et quelques γ (Thomson) joueraient un rôle de *détecteur* et deviendrait l'origine de rayonnements secondaires dont l'importance sur la biologie cellulaire ressort de ce qui a été dit plus haut.

Cette propriété du potassium n'est pas que le résultat d'une simple hypothèse — elle a subi le contrôle de l'expérimentation.

On sait que pour entretenir les phénomènes physiologiques dans les organes extraits de l'organisme qui les renferme, il faut leur fournir des solutions isotoniques complexes dont certains éléments sont indispensables.

Le type de ces solutions est le liquide de Ringer qui, circulant par exemple dans un cœur d'animal séparé de l'organisme est capable d'y maintenir les contractions pendant des heures.

La suppression du potassium (K) dans le liquide de Ringer entraîne l'arrêt des contractions cardiaques.

Le remplacement du potassium dans le même liquide par un autre élément radioactif (uranium; par exemple, les sels de K présentant une activité égale à 1/1000 environ à celle de l'uranium) a pour résultat la reprise des battements du cœur.

Ce phénomène est vrai; et Zwaardemaker insiste sur ce point, à condition que l'élément radioactif du liquide soit en quantité radio-équivalente au K, c'est-à-dire d'un rayonnement de même intensité.

Ces radioactivités se contrecarrent également et s'équilibrent. C'est ainsi que Potassium et Uranium, s'opposent l'un à l'autre. Aussi lorsqu'ils coexistent à radioactivité égale dans un liquide (Ringer, par exemple) le cœur cesse de battre et il faut un excès de l'un ou de l'autre pour permettre la reprise des battements.

Le rôle de la radioactivité en biologie du Potassium ne peut être niée pas plus que le rôle stimulateur du Potassium vis-à-vis du cancer (greffes cancéreuses et tumeurs spontanées).

B. *Et le calcium ?* Si l'on tient compte de l'action biologique antagoniste des métaux alcalins et alcali-

no-terreux telle qu'elle ressort des travaux de *Zwaardemaker, Wolf, Cousy, Noyons, Schilling, Grobel, Boukart*, que nous avons succinctement rapportés, et si l'on en croit les études fort intéressantes de *MM. Roffo et de J. C. Landabam* le calcium *exercerait un retard sur l'action radioactive du K.*

Plus grande est la quantité de Ca présente, plus grande doit être aussi la dose active du potassium.

Nous savons que dans les tumeurs à évolution rapide il y a une teneur très élevée en K, basse en Ca ; celle-ci au contraire est élevée dans les cas à évolution lente.

Il ne semble donc pas trop osé de dire que l'action antagoniste de Ca doit influencer la radioactivité du potassium, l'annuler et ainsi permettre une évolution favorable de la tumeur pour l'organisme qui s'en trouve porteur.

Ainsi peut-être s'expliquerait qu'il existe des tumeurs à évolution lente. Que se produise une rupture d'équilibre entre les influences antagonistes des ions K et Ca (soit par carence de l'un ou excès de l'autre et nous connaissons déjà les effets d'une carence magnésinée et d'un apport du magnésium dans notre organisme) le K prend le dessus et l'évolution vers la mort de l'individu se fera irrémédiablement en vertu de ce pouvoir quasi indéfini qui une fois exercé est irréversible et irrémédiable dans ses effets.

Comment expliquer cette carence en calcium ? ou cet excès de K ? Qui explique cette rupture des

influences antagonistes réciproques des ions? Qui donne au calcium ce pouvoir antagoniste?

C'est toute la question de la genèse du cancer.

Si pour les premières questions, il semble que les recherches modernes sur les glandes à sécrétion interne permettent d'avoir quelque espoir, ainsi que nous allons le voir, en remplaçant les ions dans le cadre général du cancer, par contre, il n'est pas possible pour le moment de définir le pouvoir du calcium. Ses effets sont connus; son origine reste à trouver.

ADDENDUM

Depuis que nous avons écrit ces lignes, les travaux de *Mlle P. Mandeléeff* dont nous avons pris connaissance, après leur présentation à l'Association des physiologistes de langue française réunie en 1928 à Bruxelles, semblent devoir nous permettre de grands espoirs sur l'explication des effets, et la connaissance de l'origine du pouvoir antagoniste du calcium. Par son étude des variations de croissance des tissus suivant les modifications du ph ou du rapport K/Ca des milieux de culture, *Mlle Mandeléeff* confirme ce que nous avons dit sur l'alcalinité du milieu et l'abaissement du rapport K/Ca , qui accompagnent toute tumeur cancéreuse.

Dans les milieux contenant du calcium à un taux supérieur à celui du potassium, elle observa que

ce calcium manifeste une *action spécifique sur la désintégration nucléaire seulement et n'a aucune part dans la reconstruction du cytoplasme et des substances protéiques des cellules néoformées.*

Ceci confirme le rôle dominant du facteur calcium antagoniste du potassium, que nous lui avons attribué et permet d'entrevoir les effets sur l'évolution des tumeurs d'une carence de notre organisme en ce sens minéral.

CHAPITRE V

COMMENT CONCEVOIR LE RÔLE DES IONS MINÉRAUX DANS LE PROCESSUS DE LA CANCERISATION

Tous ces troubles et modifications physico-chimiques dont nous avons parlé et qui se présentent sous la dépendance d'une action particulière, propre à chacun des ions minéraux métalliques étudiés, sont-ils le « Prim movens », ou la conséquence de l'inconnu : le cancer.

Si l'on se souvient que la stabilité de la cellule reste subordonnée à la réaction que les cellules exercent normalement les unes sur les autres, que cette réaction est elle-même fonction de l'équilibre de forces diverses, telles que la tension osmotique, la tension superficielle, la nature des principes chimiques, l'ionisation ; si l'on considère que dans la cancerisation les équilibres intercellulaire et cellulaire sont rompus, les corps chimiques qui maintiennent normalement et d'une façon prépondérante la tension osmotique, assurent l'intégrité des complexes colloïdaux de la membrane cellulaire et par eux

agissent sur toute la vie de la cellule et maintiennent sa stabilité, sont eux-mêmes perturbés dans leurs fonctions qui, libérées de l'antagonisme des actions voisines, agissent pour leur propre compte, on n'a pas de peine à considérer le rôle des ions métalliques comme primordial ; on conçoit les conséquences d'une insuffisance d'apport ou d'une accumulation dans l'économie de ces mêmes molécules.

Cela nous permet dès lors, de remonter plus haut dans l'origine de ces troubles et d'y voir le rôle prépondérant que jouent les *glandes endocrines*.

a) La carence des corps chimiques provoque des perturbations dans les sécrétions des endocrines, sans conteste : dans cet ordre de fait la composition minérale et les coefficients de minéralisation de ces glandes établis par Lematte, Boinot et Kahane sont singulièrement éloquents. Les proportions variées que présentent les corps chimiques dans les endocrines constituent le statisme minéral de ces organes dont dépendent leur équilibre fonctionnel et surtout leurs produits de sécrétions.

Les données cliniques et expérimentales tendent en outre à démontrer la spécificité de chaque métal pour un produit de sécrétion déterminé (Loeper, Schaeffer, Rathery et les récents travaux de Dustin, Jolly, Portier, Lucien et Parisot sur la physiologie du *Thymus*). Or cette dernière glande, pour ne s'arrêter qu'à celle-là, et nous savons qu'il existe une véritable solidarité physiologique et pathologi-

que des glandes endocrines qui se complètent, se suppléent ou se compensent normalement et dont les viciations de sécrétion de l'une d'entre elles, suffisent à entraîner celle des autres) — le Thymus, disons-nous, se place au point de vue chimique parmi les organes les plus riches en magnésium, zinc, nickel et cobalt.

Nous connaissons les propriétés du magnésium et les conséquences de sa carence dans l'organisme cancéreux ; nous savons le rôle du nickel, et du cobalt dans le diabète (*Rathery*), n'a-t-on pas assimilé le diabète et le cancer ? Quoique à peine étudiées ces deux hypothèses doivent être retenues.

b) Mais si la carence de certains corps chimiques influe sur les fonctions des glandes endocrines, il est d'autres facteurs qui interviennent pour troubler les fonctions de ces glandes — on connaît le rôle de la syphilis, de certains ultra-virus. Nous n'avons pas à discuter ces théories pathogéniques des affections des glandes endocrines ; mais ce qui est à retenir, c'est que quel que soit l'agent causal de ces affections, elles retentissent toutes sur le système sympathique ou parasympathique, qui sont, en effet, en étroite connexion avec les endocrines dont les effets sur eux ont été mis maintes fois en évidence. Et l'on sait que les deux systèmes sympathique et parasympathique tiennent sous leur dépendance une grande partie de l'activité des organes et des tissus.

Dire donc, en terminant, qu'il existe une suc-

cession ininterrompue de phénomènes pathologiques dont l'enchaînement marque les étapes du terrain cancéreux et de la cancérisation, et que dans cet enchaînement les ions métalliques jouent un rôle primordial, n'est pas à ce qu'il nous semble un contre-sens — et cette hypothèse, que de nombreux faits viennent confirmer chaque jour, mérite par sa réalité de retenir l'attention.

LE CANCER ET LES ENGRAIS CHIMIQUES

Le rôle secondaire des ions minéraux tel qu'il nous apparaît après les travaux importants que nous avons relatés, et-il toujours secondaire, et ne peut-il, étant donné sa place dans le cycle des phénomènes de la cancérisation dont le *primum movens* reste inconnu, prendre à un moment donné le rôle principal, entraînant à sa suite tous les phénomènes que nous avons décrits ? En un mot, le potassium, en particulier, vis-à-vis duquel toutes les suspensions sont permises, peut-il être directement cause de cancer ?

Il paraît utile à cet égard de signaler une constatation faite par *Letulle et Vinay* tout récemment De l'avis d'un nombre important de médecins pratiquant en Flandre — ainsi que ces auteurs le signalent (*Presse médicale*, 8 septembre 1928) — la proportion des affections cancéreuses y augmente

rait depuis quelques années, tout particulièrement, et là plus qu'ailleurs, chez les individus jeunes,

Letulle et *Vinay* se demandent donc si l'utilisation surabondante des *engrais chimiques* (dans lesquels prédominent l'azotate de potassium) n'exercerait pas quelque influence sur cette recrudescence des affections cancéreuses.

Nous n'avons pu, vu le temps limité qui nous était accordé pour faire cette thèse, poursuivre nos recherches de ce côté.

La terre du Nord, certes, est activée de plus en plus au moyen des engrais chimiques. Les céréales, le blé surtout, les pommes de terre, la viande, le lait à production renforcée (prairies artificielles) entrent pour une part décisive dans l'alimentation de nos populations.

Et, comme le disent les auteurs dont nous rapportons les arguments, les analyses récemment faites de ces aliments y montrent une proportion considérable de sels de potassium.

Il serait donc particulièrement intéressant de rechercher chez les cancéreux du Nord la preuve du rôle nocif d'une nourriture trop riche en potasse.

Nous savons que des expériences sont en cours au Musée-laboratoire d'anatomie pathologique générale. La publication de leurs résultats, annoncée d'ailleurs comme prochaine, ne pourra être que féconde en enseignements des plus intéressants sur le rôle des ions K que nous considérons toujours comme important.

DEUXIEME PARTIE

CUivre, PLOMB, ZINC, NICKEL, COBALT ET LEURS RAPPORTS AVEC LE CANCER

CHAPITRE I

L'ACTIVITE DES METAUX VIS-A-VIS DU CANCER SE LIMITE-ELLE AUX IONS METALLIQUES MINERAUX

L'étude de l'activité des autres métaux, quoique encore récente et incomplète, n'en est pas moins intéressante à poursuivre. Ces métaux (cuivre, plomb, zinc, nickel, cobalt), ainsi que le démontrent les travaux récents et plus anciens, se sont toujours montrés, vis-à-vis du cancer, actifs, et si leur vogue a été, pour tous, plus ou moins grande, plus ou moins longue, c'est qu'ils n'ont pas toujours comblé les espoirs de tous ceux qui espéraient, enfin, avoir trouvé *le Remède* contre le cancer. Pour ceux qui peuvent, avec le recul des années, analyser mieux

les phénomènes du cancer, il n'y a rien là qui soit étonnant. Le cancer, ses ravages de plus en plus étendus, le mystère qui plane encore autour de lui, l'absence de toute thérapeutique, en dehors de la chirurgie et des rayons X, légitiment suffisamment cet espoir de tous ceux qui suivaient les observations nouvelles relatant les résultats obtenus, d'autant qu'ils ont été, comme nous allons le voir, par instant très favorables au point qu'ils pouvaient paraître comme le résultat d'une acquisition thérapeutique définitive. Malheureusement, aucun n'a vu les espérances mises en lui se prolonger.

Nous ne pouvons, bien entendu, reprendre tous les travaux qui ont été faits. Nous ne retiendrons et étudierons spécialement que ceux qui se rapportent au *cuivre* et au *plomb*.

Si, en effet, les uns se présentent comme n'ayant aucune action (aluminium, platine, or, argent, baryum, mercure), que celle-ci soit nulle parce qu'inconnue ou non ; si d'autres exercent une légère action empêchante (nickel, zinc, cobalt...), les plus grandes améliorations ont été notées avec le *cuivre* et le *plomb*, soit seuls, soit en association avec le sélénium ou les rayons X.

Aucun métal, par contre, n'a été reconnu comme ayant une action stimulante sur le processus cancéreux.

Nous étudierons donc successivement le *cuivre*, le *plomb* et le *sélénium*.

I. Cuivre

Le cuivre a été beaucoup vanté pour le traitement du cancer, pour son action nettement retardante sur l'évolution des tumeurs, et, d'après *Sigiura*, *Stanley*, *Benedict*, cette action serait l'apanage du sulfate de cuivre.

C'est *Gaube* (du Gers) qui le premier employa le cuivre à l'état colloïdal ; plus encore que le traitement par le sulfate de cuivre, il eut un grand retentissement dès son apparition.

Partant de ce principe que les sels de cuivre exercent une action élective sur les lécithines de la cellule cancéreuse, ainsi que certains travaux d'alors le démontraient, *Gaube* traita cinquante tumeurs qui, pour la plupart d'entre elles, montrèrent rapidement des *regressions* généralement assez importantes.

Malheureusement, tous ceux qui ont employé le cuivre après lui, *Hébert*, *Epron*, *Pohl*, *Sebileau*, *Rochette*, *Huss*, *Legendre*, *Vassel*, *Lautier*, *Rallièrre*, *Bérard*, *Philippon*, *Boulay*, *Lesage*, *Borrel*, *Strauss*, *Wallon*, *Carisi*, etc... n'ont jamais pu obtenir d'aussi beaux résultats : *partiels et temporaires*, l'évolution cancéreuse reprenant finalement le dessus, ces résultats ont fait peu à peu tomber le cuivre dans l'oubli, et ceci est conforme à une critique sévère des « cas » de *Gaube* du Gers.

Nous savons, en effet, aujourd'hui que le cuivre, comme d'autres métaux lourds, n'agit pas *électivement* sur les lécithines de la cellule cancéreuse, mais

que ses effets se font également sentir sur les lécithines des cellules normales — cela ne veut pas dire que son action ne soit pas à retenir : nous l'expliquons dans le chapitre suivant.

Si, d'autre part, Gaube (du Gers) signale quelques cas de guérison complètes ceux-ci portent sur des tumeurs externes pour lesquelles le contrôle histologique n'a pas été effectué. Ce sont en général des tumeurs viscérales dont la nature n'a pas été bien précisée — Gaube garde le silence enfin sur l'évolution ultérieure des cas traités par lui — il semble qu'elle a dû être semblable à celle des cas postérieurs connus traités par d'autres auteurs.

Ce que nous venons de dire n'enlève nullement les mérites du protagoniste de cette méthode, qui conserve encore un intérêt du fait de l'explication que l'on peut en tirer du processus de la cancérisation.

Cette méthode a été d'ailleurs reprise et renforcée par l'adjonction d'une médication sélénée — des malades en ont bénéficié vraiment — mais, quoique leur état général ait été amélioré, l'évolution cancéreuse n'en a pas moins continué.

II. Sélénium

Le sélénium, soit en association avec le cuivre, soit seul, a, lui aussi, en effet été employé heureusement contre le cancer. (Gosio, Wassermann, Laclau, Imaz, Zappi, Cadle et Girard, Pankov, Contamin,

Detœuf et Thomas, etc...). Malheureusement, les résultats favorables enregistrés s'accompagnaient presque toujours d'une certaine intoxication de l'organisme. Et l'on conçoit que, malgré quelques effets certains, mais non durables, malgré l'apparition de composés séléniés non toxiques, son usage soit également tombé dans l'oubli. Ceci concorde avec les recherches de *Roffo*, qui conclut à son rejet.

III. *Plomb*

Le traitement du cancer par le plomb, remis en honneur depuis quelques années par les travaux de *Blair-Bell*, jouit encore actuellement d'une certaine vogue.

Déjà *Thomas Coulard* (1697-1784) avait relaté les bons effets du plomb dans neuf cas de cancers, qui furent, sinon guéris, du moins fortement améliorés. En tout cas, il n'y avait pas de cas authentique de guérison définitive quand les médecins anglais de Liverpool, et notamment *Blair-Bell*, reprirent la méthode sur d'autres bases, non plus en cherchant à faire absorber le composé métallique par les surfaces ulcérées du néoplasme, mais en injectant dans les veines des préparations de *plomb colloïdal*. D'autres auteurs, comme *Fritz Williams, Patterson, Martland, Von Sochocky, Hoffmann, Stone, Craver, Ulmann, Læwy et Loiseleur* (1929). *Borrel, Coulon et Bozz* (1922), *Cunningham, Foveau de Courmelles, Duroux et Pierre Girard*, employant la méthode de *Blair-*

Bell, ou des composés métalliques différents, ou en association avec les Rayons X, le cuivre, le sélénium, obtinrent des résultats parfois remarquables, voire même des guérisons. La plupart cependant se rapportent à des améliorations passagères et non durables.

Le plomb, en effet, ainsi que l'ont démontré les expériences de *Carter Wood*, provoque dans certains cas, une nécrose plus ou moins accentuée des éléments malins. Expérimentalement, *Wood* obtint ainsi la disparition totale de tumeurs sarcomateuses de rats.

Le plomb introduit par la voie veineuse s'accumule en premier lieu avant d'attaquer les autres tissus, au niveau de la tumeur, dont il provoque une congestion intense. Celle-ci est suivie de thrombose des vaisseaux, qui entraîne la nécrose des tissus néoformés.

On obtint ainsi des améliorations notables de cancer du sein, même avec métastases pulmonaires, cancer de l'utérus, intestin ou œsophage.

Malheureusement, à côté de ces avantages indéniables, l'usage du plomb comporte de graves dangers (ainsi que *Datnow* l'a montré particulièrement) par l'action toxique qu'il exerce à certaines doses sur le sang (anémie, diminution et déformation des globules), le foie (ictère par destruction des globules et action directe sur la cellule hépatique), le rein (albuminurie, azotémie, œdèmes sans hypertension) et le système nerveux.

Et nous devons dire que la plupart des améliorations notables apparues chez des malades se sont accompagnées d'intoxication grave ; qu'enfin les doses qui ont amené la guérison complète, c'est-à-dire la cessation complète de l'évolution chez les animaux, ont amené également la mort de l'animal, les doses employées et nécessaires étant mortelles.

Malgré que l'on essaye d'en prolonger l'usage en employant de petites doses (pour diminuer les effets toxiques) et en les associant à des doses de Rayons X (et dans ce cas ce sont les Rayons X qui agissent et non le plomb), la chimiothérapie du cancer par le plomb tend de plus à se restreindre dans un très petit nombre de cas et dans les mains de quelques auteurs seulement.

CHAPITRE II

L'ACTIVITE CERTAINE DES METAUX ETUDIES CI-DESSUS NE SEMBLE PAS ELECTIVE VIS-A-VIS DU CANCER

L'étude de l'activité des autres métaux, quoique plus récente et moins complète ne nous en a pas moins révélé des données fort intéressantes. Ces métaux, ainsi que le démontrent les expériences que nous avons exposées, ou bien n'ont pas d'action sur les cellules cancéreuses (parce que peut-être encore inconnue) ou bien ont une action plus ou moins empêchante nette. Aucun, en tout cas, jusqu'à présent ne semble avoir eu une action stimulante. Et ceci est particulièrement intéressant en ce sens que nous ne pouvons leur attribuer une action *élective* vis-à-vis du cancer. Celle-ci n'apparaît nullement dans tous les essais qui ont été faits; et si quelques-uns ont amené, à la suite d'une thérapeutique patiente, des résultats favorables, ces résultats, dans tous les cas, n'ont été que momentanés, la reprise de l'évolution cancéreuse se faisant à nouveau sentir dans un temps plus ou moins différent, suivant le métal employé. Le fait que

certain auteurs (Leriche) n'accordent de valeur à la thérapeutique du cancer par les métaux (cuivre, plomb, sélénium, etc...) qu'autant que cette thérapeutique n'est appliquée que concurremment avec une « médication de suppléance et de défense », ainsi qu'ils la nomment, à base de sels magnésiens, de calcium par exemple, confirme notre manière de voir en n'accordant pas aux métaux, autres que les ions métalliques minéraux, une action élective, de par la simple constatation des faits cliniques. Ces métaux (cuivre, plomb) agissent, c'est certain, nous ne le nions pas. Mais ils n'agissent qu'en tant qu'ils viennent troubler le métabolisme de la cellule cancéreuse, métabolisme que nous savons maintenant constitué par un équilibre ionique nouveau, différent de celui de la cellule normale, qui de par les propriétés propres des ions qu'il renferme, n'a aucun équivalent dans les organismes.

Conclusion d'ensemble sur le rôle des métaux

Les métaux, cuivre, plomb, etc..., viennent donc se ranger à côté du magnésium — auquel nous avons reconnu, à la suite de Reding, cette propriété d'agir sur le métabolisme même de la cellule cancéreuse. Mais le magnésium n'est pas seulement doté de cette propriété, il peut et doit être considéré en définitive également comme ayant une action *élective sur le cancer*, puisqu'aucun autre métal n'a pu

jusqu'à présent déterminer un arrêt si durable de l'évolution cancéreuse.

Nous aurions donc en lui un instrument de lutte de premier ordre. Possibilité de modifier l'état humoral de l'organisme cancéreux, en substituant à l'équilibre ionique établi et plein de conséquences pour lui, un autre état d'équilibre entravant et arrêtant les manifestations résultant de l'équilibre ancien, cela ne permet-il pas de dire possibilité de modifier la nutrition et le caractère de l'organisme par la vie cellulaire : n'y a-t-il pas là en substance une prophylaxie du cancer ?

L'avenir seul répondra.

TROISIEME PARTIE

LE CANCER DE L'ALUMINIUM

CONSIDERATIONS GENERALES

La question que nous abordons est toute nouvelle : l'aluminium est parmi tous les métaux celui dont l'étude n'a jamais été associée à celle du cancer. On conçoit qu'un tel rapprochement surprenne, comme il a surpris tous ceux que préoccupe le problème du cancer quand on parla pour la première fois de cancer de l'aluminium.

Aussi pour résoudre cette question, avons-nous été obligé de reprendre toutes les recherches qui ont été faites à propos de ce métal, recherches qui par instant paraîtront peut-être s'éloigner de notre sujet, mais que nous n'avons pu éviter sous peine de ne pouvoir aboutir à une opinion solide. Leur connaissance était nécessaire par conséquent.

Il semble en effet que pour émettre une pareille hypothèse, il faudrait au moins la produire qu'à bon

escient, après de nombreuses et longues observations. Or, véritablement, lorsque l'on considère les faits sur lesquels s'appuient les auteurs qui ont publié des mémoires sur le cancer de l'aluminium, on ne peut s'empêcher de constater la pauvreté de leurs observations.

La première relation de cancer de l'aluminium a été faite en 1925, par un médecin suisse, de l'Institut de Genève, le D^r Odier. Encore doutons-nous que ce soit le véritable auteur, le docteur Odier n'étant là que comme prête-nom. Ce dernier, en effet, apporte deux observations seulement et quelles observations (!) à l'appui de son hypothèse.

La première concerne deux cas de cancer de l'estomac survenus chez le mari et la femme à deux mois de distance. « Leur fils, rapporte l'auteur de cette observation, fait remonter ces deux cas, avec une précision impressionnante, à l'introduction d'ustensiles d'aluminium dans le ménage »...

Dans la deuxième observation, on trouve ceci : « L'examen de trois cas de carcinome, l'un du cardia, l'autre de l'œsophage, le troisième de l'estomac, nous a également conduit à admettre comme origine l'introduction d'ustensiles d'aluminium. Celle-ci se serait produite dans deux ménages, depuis neuf mois chez l'un, depuis sept mois chez l'autre. Le cancer de l'œsophage a éclaté onze mois après l'arrivée du malade dans un ménage se servant également d'ustensiles en aluminium. » — « Chaque fois, reprend le D^r Odier en parlant à ses confrères, chaque fois que

vous serez appelés à examiner une tumeur maligne du tube digestif, n'oubliez pas de faire une enquête à ce sujet, l'aluminium peut en être la cause. »

Voilà vraiment de bien pauvres arguments ! Pas même le souci d'une enquête préalable, pas même le souci de réunir quelques observations plus convaincantes n'ont arrêté l'auteur ! Jamais, d'ailleurs, quoique il l'ait annoncé, il n'a depuis 1925 fourni le moindre argument nouveau !

Et l'on pourrait croire que la chose en resta là : point. On ne sait comment encore, mais deux ans après l'accusation fut reprise, formelle cette fois, par un auteur américain (D^r Belts, de l'Université de Colorado). Cette fois, il n'apparut pas que le souci de vouloir éclaircir le mystère du cancer, bien légitime en soi, fut le véritable mobile de cette nouvelle publication. Car, non seulement la lecture de la brochure du D^r Belts « Aluminium Poisoning », vous donne l'impression d'un catalogue de toutes les propriétés mauvaises de l'aluminium, sans plan scientifique, mais laisse à chaque page une impression de malaise, pas loin du doute qui finit par ébranler vos convictions et vous faire demander si l'auteur n'a pas raison devant l'abondance des faits rapportés à la charge de l'aluminium.

Quoiqu'il en soit, la question était posée, il fallait y répondre car le public, un jour ou l'autre, finirait par l'apprendre. Ce qui est arrivé : les réponses ont eu beau parvenir de tous les points du monde (Amérique, Suède, Allemagne, France), le doute est

resté ; l'aluminium peut-il vraiment donner le cancer ?

Une mise au point s'imposait. Nous nous sommes attribué cette tâche, la question n'ayant pas encore été abordée du point de vue vraiment scientifique.

Les accusations portées contre l'aluminium peuvent se grouper sous deux chefs principaux :

1° L'aluminium n'étant pas partie constituante du corps humain n'est pas nécessaire à son fonctionnement ; aussi, toute altération de ce métal produisant des composés solubles qui peuvent être absorbés par les voies digestives, devient l'origine de troubles des plus graves d'autant que ces sels solubles ont toujours été reconnus comme *toxiques* ;

2° L'usage de l'aluminium dans les industries alimentaires, aussi bien les récipients ou ustensiles à usage domestique, que les poudres à faire lever la pâte employées si couramment dans la pâtisserie ou la panification, elles sont à la base d'alun commun qui n'est autre que du sulfate de soude et d'alumine, doit être proscrit ; l'accroissement des cas de cancers digestifs leur en est redevable.

Nous étudierons donc successivement la chimie de l'aluminium (ses conditions d'altérabilité, ses sels solubles et insolubles) ; nous étudierons leur toxicité sous toutes ses formes et principalement dans son rapport avec les ustensiles de ménage d'abord. Un dernier chapitre, le plus important, traitera des pou-

dres à faire lever la pâte. Ces poudres viennent, en effet, de faire l'objet de recherches dont la connaissance nous permettra de mieux étayer nos arguments.



CHAPITRE I.

CHIMIE DE L'ALUMINIUM

L'aluminium s'altère en donnant naissance à des composés solubles et insolubles

La question des altérations de l'aluminium métal est particulièrement complexe ; ces altérations que divers facteurs sont capables de produire, se présentent en effet sous des aspects tels qu'il est quelquefois difficile de les cataloguer. On peut toutefois avec *Trillat* les ranger dans quatre classes :

1° *Dépôt* sous forme de couche blanchâtre, très adhérente et répandue d'une façon uniforme sur toute la surface du métal. C'est le cas le plus fréquent, et tout le monde connaît ce dépôt pour avoir fait bouillir de l'eau dans un récipient d'aluminium.

2° *Efflorescences* ou *bouclures* disposées irrégulièrement et qui se détachent facilement de la surface du métal laissant à nu, quand on les enlève, une surface dépolie et rugueuse.

3° *Couches blanchâtres* affectant les deux formes précédentes mais disposées très régulièrement, souvent en sillons parallèles.

4° *Enduit noirâtre* ou diversement coloré (vert) très adhérent selon la nature des impuretés de l'aluminium ou la composition du liquide avec lequel il est en contact.

Ajoutons que ces trois dernières altérations se présentent beaucoup plus au laboratoire que dans la pratique, à moins que les récipients d'aluminium aient été abandonnés après usage, sans nettoyage préalable.

I. — *Dans quelles conditions se produisent ces altérations ? Quels en sont les facteurs principaux ?*
— D'après toujours les travaux de Trillat (de l'Institut Pasteur) et de Kohn-Abrest (directeur du laboratoire de toxicologie à la Préfecture de Police) qui font état en la matière et qui ont tous été exécutés en laboratoire avec la plupart du temps un métal dont la composition variait peu chez les auteurs (1), on peut dire que l'air, les acides, altèrent le métal, avec une facilité variable d'ailleurs pour chacun, et dans des conditions bien déterminées.

L'altération à l'air dépend essentiellement de

(1) *Alliage répandu dans le commerce* : ne pas oublier que ces recherches ont été faites entre 1904 et 1914. Ceci a une importance comme nous le verrons par la suite.

Aluminium 97,32 o/o ; cuivre 2,25 o/o ; fer 0,23 o/o ; silicium carbone néant ou à l'état de traces impondérables.

l'état hygrométrique de l'atmosphère, de la composition chimique de l'humidité et de celle de l'air ; l'altération peut être rapide ou très longue à se faire.

Altération à l'eau : L'aluminium se laisse altérer aussi bien dans une eau tranquille (réservoir, récipient) que dans une eau courante (canalisation). La présence ou l'absence de l'air dissous dans le liquide a une grande influence sur la formation des dépôts — ; l'attaque se fait d'autant plus rapidement que l'eau en contient.

Il s'agit d'ailleurs dans ces expériences d'une eau minéralisée : en effet l'eau distillée n'a aucune action, mais en l'absence d'air seulement. Le dépôt est d'autant plus abondant que les solutions salines (eaux minéralisées) ont un degré de concentration de leurs sels plus élevé.

L'acide carbonique exerce une influence également prépondérante ; plus sa présence abonde, plus l'altération est rapide.

Enfin plus l'eau a une température élevée, plus le dépôt est abondant.

Altération par les acides minéraux et organiques. — Les acides minéraux comme l'acide sulfurique (SO^4H^2) attaquent l'aluminium ; mais, tandis que la concentration des alcalis augmente la rapidité de l'attaque, celle de certains acides minéraux la ralentit (acide azotique), voire même laisse l'aluminium inattaqué (surtout à froid).

Par contre, tout acide étendu l'altère rapide-

ment ; l'acide chlorydrique surtout quand il contient du chlore à l'état libre ronge rapidement l'aluminium.

A noter que plus la température de leur milieu s'élève, plus l'attaque par les acides minéraux se fait facilement, leur concentration ayant une part plus ou moins grande suivant son degré.

Quant aux acides organiques, *concentrés ou non* (acides acétique, formique, tartrique, succinique, malique) ils n'attaquent jamais ce métal d'une façon énergique ; aussi peut-on le tenir pour négligeable.

Ce ne sont pas là d'ailleurs les seules conditions d'altération du métal : il est d'autres facteurs, aussi importants et même plus qui par leur intervention vont changer et varier le degré de cette altération.

Si en effet le *laminage*, opération mécanique, de par cette qualité favorise l'attaque, la façon dit *recuit* que les progrès de l'industrie de l'aluminium ont introduite dans sa manufacture, a pour effet de diminuer sensiblement la rapidité et l'importance de l'attaque, en faisant disparaître les mauvais effets du laminage.

Il est un autre facteur non moindre, à propos duquel toutes sortes de discussions ont été soulevées (certains n'admettant pas cette influence, d'autres prétendant que c'est une condition *sine qua non* d'altération rapide) : nous voulons parler des *impuretés*.

A notre sens, la pureté de l'aluminium a une grande influence sur la rapidité d'altération du métal exposé à l'air ou dans les liquides. Plus les impuretés sont nombreuses, plus ces phénomènes ont une succession rapide.

Le cuivre, le magnésium, le mercure, le sodium sont les plus favorables ; le silicium, le fer et le carbone n'interviennent pas.

Nous nous empressons d'ajouter que ces impuretés ont peu à peu, par suite des progrès de l'industrie, disparu ; le fer, le carbone, quelques traces de cuivre, restent seulement et en quantité si infime que la question des impuretés doit être relayée au second plan. Nous verrons plus loin que l'on arrive aujourd'hui à avoir un métal presque pur. Son altération d'après ce que nous venons de dire doit donc être profondément moins importante, sinon absente : nous y reviendrons.

II. — A quoi aboutissent ces altérations ?

1° D'après Trillat, quels que soient les aspects de ces altérations (dépôt, efflorescence, etc...) leur composition varie quantitativement, mais les dépôts sont invariablement formés des mêmes éléments (chaux, silice, eau, alumine insoluble). Le dépôt blanc formé par les liquides acides est presque exclusivement constitué par de l'alumine.

2° La formation de sels solubles (ils sont en général très solubles) est rare dans ces conditions.

3° Certains travaux récents ne considèrent pas l'alumine comme complètement insoluble : elle se laisserait solubiliser dans certaines conditions par les acides dilués notamment (KCl).

c) Deux questions se posent alors :

1° L'alumine est-elle toxique ?

2° Les autres sels d'aluminium, solubles, sont-ils également toxiques ?

Mais auparavant nous devons nous demander quelles sont les proportions des composés de l'aluminium produits au cours de ces altérations ; la réponse est formelle de la part de tous ceux qui se sont occupés de la question : les quantités des composés ne dépassent jamais l'ordre des milligrammes. Des dosages précis ont pu en effet en être faits et aucun ne vient contredire ce résultat :

Voici quelques exemples retirés des travaux de Kohn-Abrest :

1° *Attaque à chaud au bain-marie* d'une lame de métal en 24 heures.

Eau salée et vinaigre : perte de 0,57 %.

Eau salée à 4 % .. alumine 0,14 (sur la lame).

Bouillon alumine 0,153 —

2° *Attaque avec formation de sels insolubles*
(pour 100 grammes de métal).

	Aluminium attaque en 28 jours	s. lame	Alumine fournie en 28 jours en flac.	dissoute	Total	Par jour
Eau salée 4 %	2,590	3,906	0,80	—	4,60	0,1800
Rhum	1,300	0,120	0,54	1,78	2,44	0,087
Alcool	0,0946	0,1785	traces	néant	0,1785	0,0064
Eau de source	0,0667	0,1260	traces	—	0,1260	0,0049
Eau distillée	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

CHAPITRE II

LA TOXICITE DE L'ALUMINIUM ET DE SES SELS

L'ALUMINE

Nous étudierons la toxicité de l'aluminium en comparaison de ces différents sels. Nous devons dire qu'au point de vue toxicologique les travaux sont rares à ce sujet, étant donné le peu de fréquence des empoisonnements de ce genre. L'alun est le seul sel qui à ce compte-là ait été étudié particulièrement, et nous pouvons ajouter que si la toxicité de ce sel est connue, cela ne veut pas dire que son absorption soit particulièrement funeste pour notre organisme ; si les désordres peuvent être parfois considérables, mais passagers, la littérature ne renferme que de très rares cas ayant un caractère mortel. La question du cancer de l'aluminium nous oblige, malgré ces faits à nous arrêter sur cette toxicité et d'en mesurer les effets ; nous croyons d'ailleurs que le mot toxicité ne convient plus alors et qu'il vaut mieux dire « effets nocifs ». Ces effets

nocifs sont-ils capables de préparer la voie au cancer ou le provoquer directement. C'est à quoi nous allons répondre dans les chapitres qui vont suivre.

Tout d'abord l'alumine

1° L'alumine comme chacun sait est de l'oxyde d'aluminium Al^2O^3 . Celle-ci est extrêmement répandue dans la nature : elle constitue avec la silice et le carbonate de chaux la presque totalité de la croûte solide du globe ; elle entre dans la composition de toutes les argiles et de toutes les terres argileuses telles que la terre à porcelaine et les poteries. A ce titre elle entraine et entre encore dans la composition de tous ustensiles de ménage dont se sont servis nos ancêtres, depuis la plus haute antiquité, pour la cuisson des aliments. *Aucune action nocive quelconque connue ne leur a été attribuée.*

2° L'alumine fait encore partie constituante des terres dites « comestibles », argiles diverses, que recherchent comme substance masticatoire et même comme aliment, certaines peuplades sauvages de l'Afrique, de l'Amérique et de l'Asie, soit par besoin, soit par habitude, soit peut-être par une sorte de dépravation du goût (ce qui est vraisemblable). Ces argiles bien que « comestibles » ne sont nullement alimentaires et servent plutôt à tromper la faim qu'à la satisfaire (on connaît la frugalité de certaines peuplades sauvages de l'Afrique

ou de l'Océanie), et leur usage loin de suffire à sustenter le corps, ne tarde pas à l'affaiblir et à faire naître des affections graves de l'appareil digestif ; une sorte de marasme qui détermine bientôt la mort.

Cette maladie que l'on attribue à l'alumine est bien connue en *Louisiane* sous le nom de « dissolution » et présente divers aspects :

Si la terre est assimilée, ce qui a lieu le plus souvent, la peau ne tarde pas à devenir jaune, sèche, écailleuse. Il y a œdème de la face et des jambes, viciation des fonctions intestinales, les muscles s'atrophient ; il y a des troubles cardiaques.

L'alumine est-elle vraiment en cause ? Nous nous permettons d'en douter : il n'y a rien là que des phénomènes de cachexie analogue à la cachexie qui résulte d'une « grève de la faim » ou pour parler plus scientifiquement correspond à la sitiophobie de certains maniaques qui refusent toute alimentation.

Par contre, si la terre n'est pas assimilée il survient une phlegmasie des voies digestives, fièvre, diarrhée et les malades ne tardent pas à succomber. L'alumine est-elle en cause ? Encore une fois, nous répondrons par la négative : L'irritation prolongée seule, provoquée par le passage de ces « aliments » est capable de réaliser ces lésions. En tous cas il ne s'agit jamais de cancer.

La seule remarque à faire est que le cancer a été signalé maintes fois chez ces peuplades ; mais il

ne s'agit toujours que d'un cancer des commissures labiales dû à la mastication prolongée qui intervient là au même titre que la pipe de terre signalée comme cause de certains cancers des lèvres, ou des chaufferettes, en honneur chez les Indiens et cause de cancer de la paroi abdominale. Rien donc dans tout cela n'est le fait de l'alumine.

3° L'alumine, par elle-même, n'est en effet pas toxique : des expériences *in vivo* ont été pratiquées par Plagge et Lævin qui ont nourri, pendant 18 mois, deux garçons de laboratoire avec des matières alimentaires mélangées à quelques milligrammes d'alumine, sans qu'ils aient eu le moindre trouble.

Conclusions

Si l'on se souvient que le dépôt des récipients ou ustensiles de cuisine, après cuisson des aliments ne contient que de l'alumine (le silicium et le fer qui font partie à doses impondérables des « impuretés » du métal n'ayant jamais été reconnu toxiques) ; que les quantités d'alumine ainsi produites et mélangées aux aliments sont en proportion infinitésimales et de l'ordre de quelques milligrammes, on conçoit que l'emploi d'ustensiles du ménage, tenant compte des altérations possibles du métal, ne puisse avoir aucun effet nocif pour notre organisme.

Nous ajouterons que si les impuretés dont on

connaît le rôle dans les altérations du métal, ont pu, à un certain moment, retarder l'emploi dans les industries alimentaires de l'aluminium métal, malgré que son usage apparut moins dangereux que celui des ustensiles de ménage en cuivre dont on connaît les inconvénients, elles ne peuvent plus à l'heure actuelle entrer en ligne de compte.

En effet, et nous l'avons signalé en son temps, si le métal primitivement employé était impur, celui obtenu aujourd'hui se présente presque à l'état pur avec un pourcentage de 98,9 % d'aluminium. L'industrie de l'aluminium a parcouru en effet, deux phases bien distinctes : une première qui s'étend sur une période allant de sa découverte 1854 (Sainte-Claire Deville) jusqu'aux alentours de 1915 — période au cours de laquelle les expériences que nous avons relatées ont été faites (1904-1908, Kohn Abrest, 1914-1915 Trillat — ; une deuxième qui s'étend jusqu'à nos jours, au cours de laquelle les progrès de la chimie industrielle ont permis l'obtention d'un métal d'où les impuretés sont absentes.

Le cancer ne peut donc être provoqué par l'usage d'ustensiles en aluminium, pas plus qu'il ne peut l'être par l'eau de boisson passant dans des canalisations d'aluminium, par la bière dont l'industrie se passe au milieu d'instruments d'aluminium, pas plus que par le lait, les fromages et tous autres pour qui l'aluminium a été reconnu comme un des métaux les plus propres à leur conservation. (Hunziker, 1928).

On dira peut-être qu'il est difficile de démontrer l'inocuité d'une substance tant que des milliers d'individus l'employant pendant des années ne s'en sont pas montré incommodés.

Qu'il nous suffise de rappeler les expériences qui ont été faites en grand dans les armées françaises (Madagascar 1895) et allemande (1893) dates auxquelles on introduisit l'aluminium dans les équipements militaires. La guerre de 1914-1918 vient au surplus le confirmer.

Des recherches récentes viennent encore d'être faites soit en Suède, soit en Allemagne, soit aux Etats-Unis ou en Grande-Bretagne. En Angleterre notamment, le « Conseil Médical des recherches » s'est livré à des investigations importantes : la cuisson, même de fruits acides et de légumes pendant de longues périodes de temps dans des récipients en aluminium donna si peu d'alumine dans le jus qu'il était nécessaire de les soumettre à des analyses chimiques les plus délicates pour en trouver la présence — non seulement de fruits acides, mais des acides furent bouillis dans des casseroles d'aluminium ordinaire, sans laisser plus que de légères traces d'alumine.

Supposons en effet, dit Kohn-Abrest que dans un récipient la surface offerte à l'attaque soit de 900 centim. carrés, la quantité d'alumine qui pourra résulter du contact d'un litre de bouillon pendant 24 heures serait de 0 gr. 30. Cette dose de trente milligrammes ne peut être considérée comme toxi-

que d'autant que le séjour de 24 heures n'est pas vraisemblable dans la pratique. Aussi recommande-t-on le nettoyage tous les jours, en prenant bien soin de ne pas employer les cristaux de soude du commerce qui sont mordant et pourraient à la longue produire une telle usure du métal que son altération serait plus grande et, partant, peut-être à effets nocifs. L'usage d'ustensiles en aluminium, même prolongé, ne peut donc être nuisible à la santé.

Dernière objection : Mais l'alumine n'est pas toujours insoluble, et l'on sait que dans certaines circonstances, ainsi que *Kohn-Abrest* l'avaient montré (1908) les acides dilués (KCl) pourraient la rendre soluble et produire des composés qui passeraient dans nos voies digestives et pourrait peut-être y exercer des effets toxiques. Comme des travaux récents, ainsi que nous le verrons (*Schaeffer*, 1928) tendent à démontrer que les sels solubles d'aluminium que l'on croyait insolubles dans nos voies digestives et non assimilés sont solubilisés par notre suc gastrique et seraient ainsi la cause de perturbations graves, nous croyons devoir nous arrêter à cette question. Mais pour mieux la comprendre nous croyons qu'il est nécessaire d'étudier les sels solubles d'aluminium et leur pouvoir toxique. Ce que nous ferons en étudiant dans le chapitre suivant les sels d'alun, les seuls connus, parce qu'étudiés depuis longtemps.

CHAPITRE III

LA TOXICITE DE L'ALUMINIUM ET DE SES SELS

(Suite)

LES SELS SOLUBLES

1° *La formation de sels solubles*, toujours au laboratoire, c'est-à-dire dans des conditions telles qu'on les retrouve rarement dans la pratique, ne donne pas lieu, non plus, à de grosses quantités : si l'on considère le tableau suivant, on remarque que l'ordre des milligrammes est rarement dépassé.

Attaque de l'aluminium avec formation de sels solubles (1)

	<i>Pertes en gr. pour 100 gr.</i>	
	<i>27 jours</i>	<i>par jour</i>
Eau distillée	0,0000	»
Témoin à l'air	0,0000	
Sel et vinaigre	1,2100	0,0430

(1) Ne pas oublier que ces recherches ont été faites avec un métal comportant des impuretés, c'est-à-dire attaquable plus facilement que le métal que nous savons aujourd'hui employer.

Vinaigre	0,9700	0,0340
Poivre et vinaigre	0,9200	0,0330
Vin blanc	0,1200	0,0042
Vin rouge	0,1000	0,0035
Acide citrique 3 o/o	0,1000	0,0035
Lait	0,0700	0,0025
Chocolat	0,0500	0,0017
Café sucré	0,0180	0,0006
Jus de tomate	0,0180	0,0006
Eau sucrée	0,0100	0,00025
Café	0,0300	0,00075
Thé	0,0090	0,00020

2° *Toxicité des sels solubles.* L'alun est le seul à avoir été bien étudié : d'ailleurs les cas d'empoisonnement ou d'intoxication par l'alun sont très rares dans la littérature, et il faut attendre les recherches modernes pour avoir une opinion sérieuse.

Casper ne cite pas un seul cas ; *Taylor* parle d'un cas de mort par l'alun ; mais il ajoute que c'est le seul qui se soit produit en Angleterre et ne donne aucun détail.

C'est *Orfila* (1828) qui le premier, à propos d'une affaire célèbre, où il fut consulté comme expert, étudia ou tout au moins essaya de préciser la toxicité des sels d'alun ; l'habitude veut qu'*Orfila* ait proclamé la toxicité absolue de l'alun : or, en se reportant aux observations qu'il a rapportées lui-même dans son traité de toxicologie, il serait arrivé ni plus ni moins à faire absorber à des chiens *deux*

onces (soit à raison de 28 grammes 34 par once, 56 grammes 68) sans provoquer autre chose que des vomissements et de la diarrhée. Ils furent rétablis, dit-il, deux heures après l'*Injection* et il ajoute : « Il est probable qu'un homme adulte qui avalerait 1 ou 2 onces d'alun calciné dissous dans l'eau éprouverait des vomissements et des selles et n'en serait pas plus incommodé que ces animaux. » Le tribunal condamna cependant. La question était scientifiquement posée, mais la toxicité des sels d'alun restait toute problématique, d'autant qu'en 1814, Orfila, dans son traité de toxicologie, par son procédé de ligature de l'œsophage (dans les expériences précédentes l'œsophage n'avait pas été lié) avait montré que l'introduction d'une solution d'alun dans l'estomac du chien provoquait la mort. Ces animaux semblaient présenter des lésions locales de la muqueuse gastrique et des phénomènes de dépression accompagnés de perte de la sensibilité.

Roussin (1861) condamna l'emploi de l'alun pour les vins, s'appuyant sur l'opinion de Mahon qui range ce sel parmi les poisons irritants déterminant des lésions graves sur les muqueuses intestinales. L'expérience montre que les doses ne sont pas obligatoirement élevées.

Pideau (vers la même époque) prétend que des doses d'alun variant de 1 à 4 grammes provoquent des vomissements et des troubles digestifs.

Tardieu, Niquet, Draggendorf se rangent également à l'opinion de Mahon. Ils considèrent,

d'après les accidents survenus chez des individus que la dose mortelle est de 15 à 30 grammes. Les doses inférieures peuvent être nuisibles.

C'est l'avis d'Ogier qui, en 1889, dans un rapport au Comité consultatif d'hygiène, s'oppose à l'addition d'alun dans le cidre. Il considère que l'alumine est un élément étranger aux tissus de l'homme ; pour cette seule raison l'addition de sels d'alumine aux matières alimentaires, doit être considérée comme suspecte.

Les sels d'alumine, ajoute-t-il, ont tendance à former avec les albuminoïdes des composés *insolubles* déterminant des irritations de la muqueuse gastro-intestinale.

Il croit que l'usage prolongé des matières alimentaires additionnées de petites doses d'alumine n'est pas sans inconvénient (1).

Mais nous ajoutons qu'il s'agit dans toute cette description de l'apport d'alun dans le cidre, et que les doses indiquées sont *fortes* puisqu'il s'agit d'une *gramme* par litre. Un usage prolongé pourrait en effet en ce cas être néfaste mais non mortel.

Mitscherlich en 1840 avait reconnu, lui aussi, la toxicité de certaines quantités de sels d'aluminium, mais n'en avait pas donné les raisons.

La première relation scientifique, à la suite de recherches systématiques faites sous la direction de

(1) Tout ceci rappelle étrangement certains passages du livre de Betts 1928 « Aluminium Poisoning ».

Hans Horst Meyer, se trouve consignée dans la thèse de *Siem* (Dorpat, 1886).

L'empoisonnement aluminique se traduit en cas d'intoxication massive, par de la paralysie du vague, de l'hyperhémie et du « gonflement » des muqueuses digestives, par de la congestion du foie et des reins ; dans l'intoxication chronique il faut faire une place spéciale à la paralysie bulbaire.

En effet, l'auteur, employant du lactate d'aluminium et de soude chez la grenouille et du tartrate d'aluminium et de soude chez le chien et le chat, put, par des doses massives, provoquer la mort en 5 à 12 heures. Ainsi qu'il le décrit lui-même, après une courte période d'exagération des réflexes, il vit apparaître une paralysie progressive.

L'intoxication chronique fut réalisée chez les mammifères, à l'aide de petites doses quotidiennes de 0,3 à 0 gr. 15 par kilog, qui mettaient un assez long temps à manifester leur action mais conduisaient sûrement les animaux à la mort. La perte d'appétit, la constipation apparurent au bout de 2 à 5 jours dès le début de l'intoxication, tandis que des diarrhées graves, avec évacuation de résidus alimentaires précédèrent la mort.

Bien avant la perte de l'appétit il observa une fonte importante du tissu musculaire, avec paresse des mouvements, vomissements, dépression. Les animaux restaient des journées entières sans bouger. Puis il nota la perte de la sensibilité, la paralysie du train postérieur s'installa peu à peu.

Ce qui frappa surtout *Siem* et ce qui semble en effet être le phénomène caractéristique de l'intoxication par les sels d'aluminium, c'est la paralysie de la langue qui empêche les animaux de boire.

Vers la quatrième semaine, la faiblesse des animaux devint extrême et la température tomba à 32° — suivie de mort. Tous symptômes qui rappellent la paralysie bulbaire.

Pour *Siem* donc, le tartrate d'aluminium et de sodium est toxique aux doses de 0 gr. 03 par kilogramme pour le lapin ; 0 gr. 25 pour le chien et 0 gr. 45 pour le chat.

Par contre, en 1892, *Ohlmüller* et *Heise*, cités par *Chassevant* (1895), ont fait « prendre à deux hommes pendant un mois 1 gramme de tartrate d'aluminium (par jour ?) sans observer de trouble de l'appétit ni de la santé ».

Barthez, cité également par *Chassevant*, prend l'alun à jeun. A la dose de 2 grammes, astriction dans la bouche et l'estomac pendant un quart d'heure ; à la dose de 4 grammes, astriction plus forte, *appétit plus vif, digestion plus prompte* ; à 10 grammes seulement nausées, à 12 grammes vomissements ; l'expérience n'alla pas plus loin.

Dölken, en 1897, reprit les recherches de *Siem*. Il a vu les lapins mourir en 18 à 35 jours avec des doses quotidiennes (sous-cutanées) de cinq milligrammes de tartrate double d'aluminium et de sodium par kilogramme.

Il a fait une bonne relation de l'intoxication

chronique: chez le chat en particulier. Après autopsie, il constata d'importantes lésions des cordons postérieurs de la moelle (zone radiculaire antérieure de Flechsig et cordons de Goll). Les racines motrices du trijumeau, celles du facial et de l'hypoglosse étaient dégénérées dans plus de leur moitié — quelques fibres dégénérées également dans les IX, X et XI.

Les symptômes cliniques s'étaient d'ailleurs révélés identiques à ceux de Siem.

D'autres auteurs par la suite, Mallet, Steel (1911) Trillat (1915), etc., Kohn-Abrest reprirent la question sans apporter rien de plus que la confirmation des recherches antérieures sur l'intoxication aluminique, et ainsi que leurs conclusions le reflétaient, si des fortes doses de sels d'aluminium et probablement aussi d'oxyde d'aluminium (alumine) sont dangereuses, des doses moyennes peuvent avoir des inconvénients; rien dans les recherches jusqu'à présent faites (1915) n'a démontré la toxicité de faibles quantités de sels aluminiques, atteignant quelques milligrammes et ingérées tous les jours pendant un temps assez long.

Cependant, l'introduction à la suite des idées de Liebig de poudres à base d'alun destinées à faire lever la pâte obligèrent les chimistes à de nouvelles recherches dont nous allons nous entretenir, non pas qu'elles viennent changer dans l'ensemble les conclusions que nous avons apportées; mais

elles contiennent en germe des idées nouvelles sur la solubilité des composés d'aluminium par l'organisme humain et par là ouvrent la porte à de nouvelles discussions.

Chapitre IV

LES LEVURES D'ALUN

(Baking-Powders)

Tout d'abord, quelques mots d'explication sur ce qu'on entend par les levures d'alun. Le chimiste *Liebig*, ainsi que nous l'avons dit, eut l'idée d'employer des levains minéraux destinés selon lui à remplacer les levures et supprimer la fermentation panaire. Il voyait en outre dans la généralisation des levains artificiels une économie sociale à réaliser.

Cette idée n'eut à son annonce aucun succès et la fermentation panaire par les levures de distillerie continua d'être employées.

Par contre, les poudres à faire lever la pâte ont eu un retentissement considérable dans l'économie domestique pour la fabrication à la *maison* de *pâtisseries*.

Tout le monde connaît les « Bakings Powders » américaines » ou « Back-pulver » allemandes, — l'usage se répandit en Suisse et en Autriche.

Or, le prix de la crème de tartre et des biphos-

phates employés pour la fabrication de ces poudres, s'étant élevé comme toutes les matières chimiques, on les remplaça par des produits moins chers dans lesquels l'acidité pouvait être fournie par un bisulfate ou par des aluns de soude, de potasse et même d'ammoniaque.

Nous devons dire que si les Etats-Unis se résolurent à l'emploi des sels d'alun, nombre d'autres pays et tout d'abord l'Allemagne où les « erzatz » ont toujours fait l'orgueil national cependant et presque tous les pays d'Europe, sous l'empire de la vieille crainte qu'inspiraient les sels d'alun, refusèrent l'emploi de tels ingrédients comme pouvant être dangereux pour l'organisme. La question a soulevé de nombreuses discussions comme bien l'on pense, et si les recherches faites à ce propos ont rapporté nombre d'idées anciennes, elles ont mis en lumière quelques idées nouvelles capables de fortifier la vieille opinion de la toxicité des sels d'alun.

Mais voyons d'un peu plus près les recherches.

La « Baking Powder » américaine se présente sous deux formes : 1° l'Alum Baking Powder », constituée par un mélange de bicarbonate et d'alun de soude ; 2° « La Phosphate Alum Baking Powder » c'est-à-dire un mélange de phosphate acide de chaux, d'alun, et du bicarbonate de soude.

Quelle que soit la forme, les recherches faites aux Etats-Unis, avec une probité scientifique certaine, montrèrent que leur emploi ne pouvait pas avoir d'inconvénients, étant donné, et c'est la conclusion

de tous les travaux, que d'un mélange de phosphate acide de chaux, d'alun et de bicarbonate de soude, il ne restera dans le pain, après libération de l'acide carbonique et cuisson, que du phosphate d'alumine ou de l'alumine, *sels insolubles qui traverseront le tube digestif comme des corps inertes.*

Nous avons vu précédemment que les sels d'alumine, bien qu'ayant à grosses doses une toxicité certaine, ne sont pas très toxiques pour les êtres vivants, surtout si l'on tient compte de l'emploi actuel du métal aluminium.

Mais on peut cependant se demander si les sels insolubles auxquels nous venons de faire allusion : phosphates d'alumine, ne peuvent pas à certains moments devenir solubles. Nous avons déjà vu que l'alumine, que l'on croyait pratiquement insoluble, pouvait, sous l'influence d'acides dilués (tels HCl) se solubiliser — les conditions possibles « *in vitro* » le sont-elles « *in vivo* » ?

A notre avis, et c'est ce qui a le plus frappé les auteurs qui se sont occupés de la question, il semble que toute les intoxications qui ont été réalisées expérimentalement l'ont été par des injections de sels solubles sur lesquelles on ne saurait s'appuyer pour condamner complètement, s'il y avait lieu, l'aluminium dans ses usages alimentaires.

Les *ingestions* de sels qui ont été pratiquées çà et là ont bien de temps à autres montré des débuts d'intoxication, mais jamais les auteurs ne semblent s'être préoccupés du pourquoi : ils constatèrent

simplement qu'elles n'étaient pas durables et qu'en tout cas les grosses doses employées suffisaient à faire éloigner les craintes que l'on pouvait avoir à user de l'aluminium, toutes les recherches de laboratoires ayant prouvé que les altérations du métal ne donnaient que des doses infinitésimales, pratiquement non toxiques, même par ingestion prolongée.

Nous avons donc cherché avant de conclure à réunir toutes les preuves, d'autant plus que des travaux récents pouvaient à cet égard semer le doute.

Pour proscrire l'aluminium et ses usages domestiques, il faudrait prouver que les sels d'aluminium présents dans le pain à la cuisson de la Baking Powder, aussi bien que l'alumine qui se dépose sur les aliments à la cuisson *ne restent pas insolubles dans le tube digestif* et, partant, mesurer les troubles que la présence de sels d'aluminium résorbés dans les tissus ou les humeurs, peuvent occasionner.

Avons-nous des renseignements à ce sujet ?

Au cours d'expériences publiées en 1888 dans « les Chemical News » Mallet dont nous avons déjà cité les travaux, avait mis en évidence certains défauts de fabrication des Baking-Powders de l'époque et en particulier une proportionnalité défectueuse des ingrédients constituants, après réaction, capable de ne pas rendre l'aluminium pris en œuvre d'une *insolubilité rigoureuse*.

Il remarqua en effet qu'une solution chlorhydrique de pepsine d'acidité équivalente à celle du suc gastrique donnait du chlorure d'ammonium,

au contact de l'alumine et déplaçait l'acide phosphatique du phosphate d'alumine donnant encore passage à de l'aluminium.

Ce chlorure d'aluminium ainsi formé se comporta comme un précipitant énergique des matières protéiques. La pepsine se trouva entraînée ; il n'y a rien là d'étonnant ; ne sait-on pas en effet qu'il en est toujours ainsi lorsqu'on précipite des albumines dans un milieu à ferments.

Steel (1911), *Max Kahn* (1911), *Gies* (1916), montrèrent la présence d'aluminium dans le sang chez des chiens ayant ingéré des biscuits préparés à l'aide d'« Alum Baking Powder » — nous devons dire que dans les deux cas les auteurs ont pratiqué des injections de chlorure d'aluminium dans les veines des chiens d'expériences. Le métal s'éliminerait par la bile après s'être fixé dans le pancréas, la rate, le foie, le rein, les os longs en quantités accessibles à l'analyse (1).

Devant ces constatations des recherches furent entreprises en 1914 au *Refern Board of Consulting Scientific Experts* des Etats-Unis, — recherches qui aboutirent ainsi que les recherches ultérieures 1919

(1) Remarquons en passant que *Papillon* en 1870 après avoir soumis un rat à un régime exclusivement composé de riz ou de gluten additionné des phosphates d'aluminium et d'eau acidulée avec HCl ne remarqua jamais aucun trouble. L'animal mourut subitement (comme il arrive souvent après 73 jours de régime). Il put constater que l'os de l'animal qui, normalement, ne contient pas d'alumine, en contenait 6,95 % pour 100 parties de cendres.

de *Schmidt et Hoagland* et d'autres auteurs à des conclusions négatives en ce qui concerne la toxicité des composés d'alumine dans les proportions indiquées dans la composition des « Baking Powder », *Mac Collum, Rask* et *Becker* confirmèrent à nouveau les conclusions en 1928, peu de temps après la publication du livre du *D^r Betts* « Aluminium poisoning ».

Presque en même temps des auteurs appartenant à l'Ecole Française de Strasbourg, *Schaeffer Fontes, Le Breton, Oberling et Thivolle* (1928) publièrent les résultats de leurs investigations en commun.

Leur publication, rappelant les effets connus des sels d'aluminium apportait des arguments contradictoires.

Il nous est impossible de reproduire *in extenso* ce travail important, capital pour la question qui nous occupe. Ce que nous pouvons d'ores et déjà dire, c'est que ce travail de par la notoriété de ses auteurs et les résultats expérimentaux qu'il contient, tant chez l'homme que chez les animaux, constitue une étude à ne pas négliger, se présentant comme une des plus précises faite sur les sels d'aluminium.

Voici leurs conclusions :

Ce que l'on connaissait déjà par les auteurs américains, de la solubilité des composés d'aluminium dans le tube digestif, est confirmé.

Au cours de la cuisson de la pâte fabriquée avec une Baking Powder (1), il se forma :

De l'eau H^2O

Acide carbonique CO^2

Sulfate de soude Na^2SO^4

Phosphate d'alumine PO^4Al

Phosphate acide de soude PO^4Na^2H

Carbonate de calcium $CaCO^3$.

Dans ce type la quantité de phosphate de chaux présente est suffisante pour que tout l'aluminium passe à l'état de phosphate d'alumine.

Dans d'autres, c'était le cas des premières Baking Powder qui ont servi aux expériences de Mallet, une partie de l'aluminium restait à l'état d'oxyde.

Cette réserve faite, l'expérimentation montra que le phosphate d'alumine se laisse dissoudre par l'acide chlorhydrique du suc gastrique, in vivo comme in vitro, pour donner naissance à du chlorure d'aluminium. Cette réaction se fait d'autant mieux que les sujets sont hyperchlorhydriques.

Le chlorure d'aluminium ainsi formé n'est pas précipité dans le duodénum par le suc pancréatique (alcalin) au moment de la neutralisation du chyme. La bile, par un mécanisme restant inconnu empêche en partie cette réaction.

(1) Il s'agit d'un « Alum Phosphate Baking Powder » ; pour 100 gr. secs la composition était la suivante : Alum calciné (sulfate double d'Al. et de Na) 21 grammes ; bicarbonate de soude sec 27 grammes ; phosphate acide de calcium sec 13 grammes ; amidon de blé 39 grammes.

L'aluminium est donc résorbé. Le fait suivant le prouve : on le trouve en effet, en des quantités dosables, dans certains organes. Les quantités sont d'ailleurs dans les proportions suivantes :

En ce qui concerne les souris par exemple, foies et vésicule, cerveaux, cœurs, poumons, reins, pesaient 43 gr. 5. On a trouvé 1 milligramme de Al^2O^3 , soit 0 gr. 75 milligrammes d'aluminium.

Quels en sont les effets ?

A) *Sur le tube digestif.*

Le professeur *Shaeffer* et *Oberling* et leurs collaborateurs, sont formels à ce sujet :

Chez le chien en particulier, l'ingestion prolongée de pain contenant du phosphate d'aluminium, provoque un retard net de l'évacuation gastrique, avec, surtout au début du régime, des diarrhées qui disparaissent plus ou moins par accoutumance.

Les expériences pratiquées chez des volontaires hommes, avec la collaboration des *D^{rs} Bicard* et *Schaaf*, radiologues de la clinique médicale A de la Faculté de Strasbourg n'ont pas apporté les résultats que l'on escomptait : question de technique, disent les auteurs, car il est probable que ce retard constaté radiologiquement chez les chiens ne doit pas leur être spécial.

Chez les souris, espèce longuement étudiée, les mêmes phénomènes ont été constatés. Par contre, les

lésions pathologiques du tube digestif sont ici marquées.

Chez le chien l'usage prolongé de pains riches en levain à l'alun ne donne pas de lésions de la muqueuse gastrique, ni de l'intestin grêle, — on y constate surtout des lésions irritatives très nettes de la muqueuse du gros intestin et plus particulièrement du colon descendant et du sigmoïde, — même à l'œil nu la muqueuse apparaît congestionnée, œdématisée et recouverte de mucus.

Les coupes histologiques montrent une congestion intense avec de petites hémorragies sous-épithéliales localisées dans les régions superficielles. De place en place on observe de l'œdème sous-muqueux.

Chez les souris, par contre, l'intestin reste indemne — et les muqueuses pyloriques ou gastriques sont gravement atteintes.

Que les souris aient été nourries à un régime artificiel au phosphate d'aluminium ou par de l'« Alum Phosphate Powders » les lésions constatées sont sensiblement les mêmes. Toutefois, pour ces dernières, l'épithélium superficiel de l'estomac montrait certaines anomalies : le cytoplasme apparaît granuleux et les noyaux compacts.

Les lésions ordinaires, localisées soit à la région fundique ou pylorique de l'estomac, consistent en *nécrose* parcellaire de l'épithélium, s'étendant sur la partie duodénale — *nécrose* brutale, frappant non seulement le revêtement épithélial, mais s'étendant

au tissu conjonctivo-vasculaire, lésions qui en tous points ressemblent aux érosions que l'on rencontre en pathologie humaine.

Nous devons ajouter que ces lésions manquaient totalement chez les témoins nourris avec du pain à la levure ordinaire, soit avec des régimes mixtes (toutes les conditions expérimentales étant égales).

« C'est ce qui explique, ajoutent les auteurs, « que si l'on surcharge le régime « *Baking Powder* » « avec un mélange salin synthétique (type *Osborne et Mendel*) on ne voit plus que des lésions de gas- « trite chronique banale ; les électrolytes modifient « probablement les conditions habituelles d'action « de l'acide chlorhydrique du suc gastrique, sur le « phosphate d'aluminium. L'action d'un sel, nocif « pour la muqueuse tel que le chlorure d'aluminium « est empêchée, l'acide se combinant aux autres ca- « thions présents. » (Le type *Osborne et Mendel* est d'ailleurs capable par lui-même de provoquer une gastrite chronique, lorsque son pourcentage est le triple du chiffre normal (15 % au lieu de 5 %).

« Il faut souligner, disent les auteurs, en con- « clusion et nous citons leurs propres termes, que « dans les conditions normales d'emploi des levains « à l'alun chez l'homme, la formation de chlorure « d'aluminium dans l'estomac se fait comme dans « nos premières expériences. Ce sel astringent peut « donc être rendu responsable des ulcérations sto- « macales ou duodénales si fréquentes dans les pays « où les levains sont d'un emploi journalier. »

B) *Sur la croissance.* L'action des sels d'aluminium ne se bornerait pas là : les auteurs ont en effet constaté un retard net de la croissance chez le chien, le poulet, et ce suivant la différence d'âge. Les souris, par contre, ne semblent pas en ressentir les effets.

C) Pas d'action sur le rein n'a été signalée : l'élimination de l'urée s'est toujours montré normale.

D) L'effet le plus caractéristique des régimes à base d'aluminium est *une action élective pour la glande femelle* : l'ovaire est le siège d'une atrophie avec athrésie folliculaire considérable. Il en résulte une réduction de la fécondité ; les témoins n'ayant jamais présenté traces de cette action, on peut dire qu'elle est spécifique.

Chez les mâles, par contre, la glande génitale reste intacte : elle est toujours le siège d'une spermatogénèse active.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS : CANCER ET ALUMINIUM

Il semble après l'étude détaillée que nous avons faite que l'on puisse en retirer des arguments en faveur ou contre le cancer de l'aluminium qui reste en définitive le principal objet de notre travail.

Peut-on, en l'état actuel de la question, dire que l'aluminium peut être cause de cancer ?

1° Sûrement pas en ce qui concerne l'usage d'ustensiles en aluminium.

Certes, il se forment des composés, mais le principal de tous est l'alumine et nous avons vu que sa toxicité est faible, même à assez fortes doses. Les parties que l'on retrouve après cuisson des aliments des quantités d'aluminium à raison de quelques milligrammes prouve suffisamment que l'usage de tels instruments ne peut être nocif pour notre organisme, d'autant que le métal qui sert aujourd'hui à leur manufacture est dénué d'impuretés, et nous savons le rôle qu'elles jouent dans les altérations du

métal. De plus, nous n'avons jamais vu que les intoxications signalées aient abouti à la formation de tumeurs cancéreuses.

2° Quant aux autres sels, si leurs effets nocifs sont connus depuis longtemps, la question de leur solubilité dans le tube digestif est nouvelle, et nous croyons pouvoir dire qu'une série d'expériences, même consciencieuses, ne suffisent pas pour convaincre, d'autant que les effets nocifs qui résulteraient de la formation du chlorure d'aluminium (toxique) semblent se concentrer sur des organes (glandes génitales femelles) que l'on ne prévoyait pas comme devant être atteintes par les effets de l'aluminium. Certes, on connaît le rôle des glandes endocrines et les répercussions qui résultent d'une atteinte de l'une quelconque d'entre elles, étant donné leur solidarité physiologique et pathologique ; mais pour affirmer que l'aluminium pourrait à ce compte être considéré comme producteur de cancer, il faudrait pouvoir être certain que ces effets de l'aluminium sont bien *électifs*, comme l'affirment les auteurs dont nous avons parlé. Cette électivité, nous l'avouons, est à notre sens encore problématique, et si certains ont cru devoir la considérer comme telle, il apparaît à tout esprit averti qu'il ne suffit pas d'une observation, mais qu'il faut la somme de nombreuses observations avant d'admettre pareille hypothèse. Et nous ajoutons qu'il semble bien que cette action ne soit pas spécialement le fait seulement de

l'aluminium, et que par conséquent cet argument en faveur du cancer de l'aluminium ne peut pas être retenu jusqu'à nouvel ordre (1).

Cela ne veut pas dire que nous rejettons *a priori* l'idée nouvelle de la formation de chlorure d'aluminium dans notre tube digestif. Celle-ci paraît beaucoup plus vraisemblable, étant donné déjà l'expérience des quelques découvertes plus anciennes, et nous admettons assez volontiers, que l'on puisse à la suite de Schaeffer et collaborateurs, considérer le chlorure d'aluminium ainsi formé comme cause des ulcérations gastriques si nombreuses dans les pays où l'emploi des levures d'alun est continué.

Mais peut-on conclure d'ulcère à cancer ?

Certes la proportion des ulcérations digestives est plus accentuée aux Etats-Unis d'Amérique que partout ailleurs. Mais par contre, les cancers digestifs ne semblent pas être là en plus grand nombre que dans les autres pays du monde. Si l'accroissement de ces cas est de plus en plus marqué, il ne l'est pas plus (même en accordant une valeur toute relative aux statistiques) aux Etats-Unis, qu'en

(1) Nous regrettons vivement de n'avoir pas pu prendre connaissance à temps des travaux d'auteurs allemands entrepris à ce sujet, dont la communication nous avait été promise. Leurs conclusions, en tout cas, ne seraient pas en faveur des conclusions des travaux de Schaeffer et collaborateurs.

France, en Allemagne, en Suisse, en Italie, etc. (1).

D'autre part, nous savons que si l'ulcère peut dégénérer en cancer, la question reste encore bien chancelante et que les avis à ce sujet sont encore bien partagés ; la proportion d'ulcère à cancer qui était de 40 à 80 o/o vers 1915-1917, n'est-elle pas ramenée d'après des avis divers et nous disons tous, compétents en la matière en 1928 à 3,57 o/o. (*Hartmann, Lecène, Pierre Duval, etc...*).

Ce que l'on peut en tous cas affirmer, c'est que, si la question des ulcéro-cancers n'est pas close, la question de la pathogénie des ulcères digestifs est bien précise. Et nous pouvons dire à ce sujet que si le chlorure d'aluminium peut être cause d'ulcération, il n'intervient qu'au même titre que toutes les autres causes, susceptibles de produire une gastrite ou d'établir un état d'hyperchlorydrie qui explique en grande partie la production d'ulcérations digestives. Et à ce compte là les Baking Powders doivent être proscrites au nom de l'hygiène alimentaire pure, *sans aucun doute, mais au même titre que*

(1) Nous tenons à signaler à ce propos le fait suivant, si on peut le considérer comme un argument en faveur de la thèse que nous soutenons : F. Bertillon (1916) en donnant la carte graphique du cancer en France détermina des régions de notre sol où les proportions de cancer sont infiniment moins élevées que partout ailleurs ; dans certains même le cancer en serait presque totalement absent. Ces régions se trouvent précisément dans le midi de la France et particulièrement dans la région du Var où se trouvent en grande partie les gisements de bauxite qui servent à l'industrie de l'aluminium !

nombres de produits alimentaires créés artificiellement ou artificiellement conservés, qui sont capables d'apporter le trouble dans le bon fonctionnement de nos voies digestives — et nous savons combien le monde moderne se nourrit mal.

Si nous venons de formuler cette réserve, elle ne peut pas, en tous cas, être considérée comme un argument en faveur du cancer de l'aluminium, et les deux observations rapportées à ce propos doivent être tenues pour négligeables.

Nous serions incomplets si nous n'apportions pas d'autres arguments contre l'hypothèse du cancer de l'aluminium et l'on serait en droit de nous reprocher de n'avoir pas repris la question sous tous ses aspects. C'est qu'en effet l'aluminium n'a pas seulement de rapport avec nos voies digestives, mais il est un *métal* que l'on travaille et à ce titre pourrait peut-être être cause de cancers.

Nous savons en effet qu'il est des maladies professionnelles qui se caractérisent par des tumeurs d'origines cancéreuses (Rayons X, Cancer arsenical, etc). Mais nous devons dire que nous n'avons rien relevé dans les travaux concernant les cancers professionnels, qui se rapporte à une action quelconque de l'aluminium, pas plus d'ailleurs qu'à une action quelconque d'autres métaux.

Il existe bien une maladie professionnelle chez les ouvriers travaillant l'aluminium ; celle-ci est produite non pas tant par les particules du métal qui provoquent quelques cas rare de sidérose pulmonaire

que par les émanations d'acide fluorhydrique ou de Fluor qui se dégagent lors du travail de la bauxite. A ces émanations s'ajoutent la grande température nécessaire à la fusion du métal.

Il n'y a rien là de bien particulier à l'aluminium, rien en tous cas, qui puisse lui être imputé particulièrement, le travail d'autres métaux entraînant des désordres du même genre tout au moins aussi grands, sinon plus. On n'a jamais dit en tous cas, que ces désordres puissent être cause de cancer.

En tout état de cause, et dans l'état actuel de la question, on peut dire que l'aluminium, sous quelque forme que ce soit, ne peut pas être cause de cancer, et cela sans crainte d'être contredit.

CONCLUSIONS GENERALES

Etant admis que l'irritation locale n'est pas seule en cause et n'agit que comme détecteur, et qu'à côté de cette irritation se place une intoxication générale de l'individu, intoxication lente évidemment, le problème du cancer peut trouver son explication dans le trouble de la vie cellulaire, dont résulte cette intoxication nécessaire, et qui est si évident chez les cancéreux.

Ce trouble de la vie cellulaire se caractérise par des phénomènes physiques et chimiques, facilement décelables ; l'étude des ions minéraux est particulièrement instructive à ce sujet en ce sens que c'est elle qui, en nous révélant les troubles intrinsèques de la cellule, pourra permettre, par déduction, de remonter à l'origine du mal.

Cette étude que nous avons entreprise pour savoir quelle part les métaux pouvaient avoir dans la cancérose, nous révèle un certain nombre de faits intéressants. Nous ajoutons, de suite, que toutes les conclusions qui vont suivre ne sont pas définitives et qu'il faudra probablement de nombreuses années de recherches avant de pouvoir se prononcer défi-

nitivement, ce définitif restant, bien entendu, soumis à la connaissance même de la cause du cancer.

Voici ces conclusions :

1° On trouve dans la cellule cancéreuse tous les éléments minéraux rencontrés dans la cellule normale : seules leurs proportions sont modifiées. Les tissus cancéreux ont en effet une affinité particulière pour les ions métalliques. Ceux-ci sont fixés *électivement*, le potassium ayant toujours une teneur plus élevée (ainsi que le sodium), que le calcium qui est en déficience (ainsi que le magnésium). Ces états correspondent à une évolution différente des tumeurs. Au point de vue biologique, en effet, on retrouve l'opposition de ces deux sortes de métaux : alcalins, accélérateurs (K) et alcalino-terreux (Ca, Mg) inhibiteurs des phénomènes métaboliques.

2° Cette opposition se rencontre partout où il est question de ces métaux.

3° L'étude de la résistance électrique des tissus permet en outre d'apprécier l'action des ions *K* et *Ca* qui seuls ont fait l'objet d'importantes études, actions qui seraient respectivement des actions de *dilution* et de *condensation* traduisant la présence de phénomènes de ralentissement et d'atténuation des phénomènes vitaux (Ca) et d'autre part des phénomènes inverses en ce qui concerne le potassium (K, = accroissement et amélioration des phénomènes vitaux).

4° L'étude de la bioradioactivité, dont l'introduction dans la science est encore toute nouvelle, permet, si l'on considère le potassium comme un corps radioactif, qu'il est en fait, d'attribuer l'action des ions K définie ci-dessus à la radioactivité de ce corps, la division de la cellule étant ramenée à un phénomène vibratoire (Magrou).

L'action du calcium, quoique encore mal définie, pourrait être ramenée à un phénomène du même genre.

5° Les modifications physico-chimiques, que nous avons appréciées, sont-elles le *primum movens* ou la conséquence de la prolifération des tumeurs? Nous croyons pouvoir dire, à la suite des travaux de Reding et de Slosse, et des recherches récentes sur le magnésium, que les modifications rencontrées dans l'équilibre fonctionnel des ions minéraux métalliques ne sont que la conséquence de la prolifération des tumeurs. Ceci d'ailleurs est confirmé par ce que l'on sait du rôle des endocrines dans le cancer et en particulier du retentissement d'un vice de leurs sécrétions sur l'équilibre des ions. Nous ajoutons que cette action est réciproque, toute carence ou accumulation d'un de ces corps venant troubler la fonction normale de ces glandes ; on peut donc considérer le rôle des ions comme certain dans le cycle des phénomènes traduisant la cancérisation. Ce rôle, bien que secondaire, la cause du cancer restant inconnue, est néanmoins important et méritait d'être connu.

6° En ce qui concerne les autres métaux, on peut dire que de tous les composés administrés contre le cancer, même ceux qui parurent donner un résultat, aucun ne semble agir spécifiquement ; mais tous agissent d'une façon détournée en tant qu'ils viennent troubler le métabolisme général nouveau établi par la cancérose. Les espoirs thérapeutiques n'en restent pas moins limités du fait de la toxicité de quelques-uns (plomb et sélénium).

Seul le magnésium de par ses deux actions particulières, action empêchante sur les greffes, active sur le métabolisme de la cellule, mérite que l'on s'attarde à son étude : il apparaît d'ores et déjà comme devant être d'un grand secours dans la lutte contre le cancer (prophylaxie).

7° Pour ce qui est de l'aluminium, dont nous avons fait une étude spéciale à la suite des accusations dont il a fait l'objet et qui en ont fait une cause du cancer, on peut dire, malgré l'incertitude qui plane encore sur cette question, et en connaissance de l'action des autres métaux que nous avons essayé de définir, qu'il n'y a pas lieu de lui attribuer ce rôle en tant que ion aluminium.

8° Quant à ses sels, si leur toxicité est connue depuis longtemps, si on peut leur reconnaître la possibilité d'être rendus solubles dans le tube digestif, si cette condition leur donne le pouvoir de créer un état favorable à l'éclosion d'ulcérations, il y a encore loin d'ulcère à cancer.

L'usage des ustensiles de ménage en aluminium ne peut donc être aboli, d'autant que rien, à l'heure actuelle ne permet de rencontrer une intoxication, même minime, à la suite de cet usage et qui ait un rapport avec le cancer.

9° La seule réserve que l'on puisse faire, en se plaçant au point de vue de l'hygiène alimentaire pure, seulement, concerne l'emploi des levures à base d'alun (Baking Powder), dont on fait un si grand usage dans certains pays d'Amérique ; ces levures devraient *être proscrites*, non pas qu'elles soient susceptibles de jouer un rôle dans la cancérose, ainsi qu'on l'a affirmé un peu trop rapidement et sans bases scientifiques réelles, mais parce qu'elles interviennent au même titre d'ailleurs que nombre d'autres facteurs dans la production de troubles divers et qui gênent le bon fonctionnement normal de nos voies digestives (gastrite, hyperchlorhydrie, etc.).

10° Le rôle des métaux dans la pathogénie du cancer méritait donc d'être connu : rôle secondaire (exception faite pour l'aluminium), mais important et à ne pas négliger dans l'étude des phénomènes de la cancérisation, la cause du cancer restant encore inconnue.

Vu, le Doyen : Vu, le Président :

ROGER. TANON.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Il ne nous a pas été possible de reproduire en totalité la considérable documentation dont nous nous sommes servi pour mener à bien ce travail — nous avons retenu surtout les travaux contemporains et l'essentiel des publications plus anciennes.

LES IONS MINÉRAUX

- M. et P. Guérin.* — Théorie micellaire du cancer. Legrand, 1925.
- Kotzareff et R. Fischer.* — Les cancers et la physico-chimie. Vigot, 1927, avec bibliographie.
- Siauve, Evanzy.* — De l'hypothèse en médecine, le cancer comme viciation cicatricielle. (Lille; Imprimerie Centrale, 1927.)
- Lumière.* — Le cancer, maladie des cicatrices. Masson, 1929.
- Foveau de Courmelles.* — Les cancers et la physico-chimie. Courrier médical, 27 mars 1927.
- Bainbridge.* — Le problème du cancer, 1922.
- G. Roussy et Wolf.* — Le cancer expérimental. Annales de Médecine, n^{os} 1 et 2, tome IX, 1921.
- Le cancer. Nouveau Traité de Médecine, tome V, novembre 1922.
- Roussy, Leroux et Ed. Peyre.* — Le cancer du goudron chez la souris. Presse Médicale, n^o 8, 1922, p. 1061.
- Roussy.* — Rôle du facteur terrain dans la production cancer du goudron. Bull. Ac. Méd., 1922, 87, p. 617.

- Le problème du cancer. *Journal Médical Français*, n° 11, 1922, p. 453.
- Van den Velden*. — Chimiotropisme des tissus néoplasiques. *Berliner Klinische Wochenschrift*, n° 18, 1912.
- Péricaud*. — L'altération humorale dans la genèse du cancer. *Progrès médical*, 28 décembre 1927.
- Ménétrier*. — Le cancer. *Traité Gilbert et Carnot*, XIII, XIII bis, 1928.
- Lumière*. — Rôle des colloïdes chez les êtres vivants.
- Stephani*. — Essai sur l'origine des cancers et tumeurs.
- L. Bard*. — Le néoplasme. *Vigot*, 1922.
- Bayel et Slosse*. — *Bull. Ac. Roy. Méd., Belgique*, 31 mai 1919.
— Les modifications des humeurs.
- Reding et Slosse*. — Etude préliminaire de l'action du sulfate de magnésium et magnésium métallique sur le métabolisme. — *C. R. Société Belge de Biologie*, 24 février 1923.
- Reding*. — Le cancer, 1927.
- Les aspects nouveaux de l'étude des tumeurs. *Bulletin Soc. Roy. des Sciences médicales et naturelles*, n° 6-7, 1923.
- Slosse et Reding*. — *Bulletin Ac. Méd. Roy. Belgique*, série V, tome IV, p. 4, 1924.
- Slosse, Reding et Dustin*. — Modifications histologiques dans les tumeurs en voie de disparition. *C. R. Société Biologie*, 27 janvier 1923.
- Killiam T. A. et Kastl*. — A study of significant chemical changes in the blood coincident with malignant tumours. *Arch. intern. Medecine*, 1921, tome 28, p. 813.
- Loeper, M. Forestier et Tournet*. — Les modifications humorales des cancéreux. *Paris Médical*, 1923, n° 13, p. 166.
- Robin A.* — La silice, la chaux et la magnésie dans les tissus cancéreux. *Bull. Ac. de Méd.*, 1922, 87, p. 128.
- Robin et Bournigault*. — *Bull. Ass. Franç. pour étude cancer*, 1920.
- Clowes et Frisbyse*. — (Rapport K/Ca). *Amér. Journal Physiologie*, 1905, 14.
- *British medical journal*, décembre 1906.
- *Journal of cancer Research*, 1918, tome III.

- Moore.* — Biochemical journal, 1906, 4.
- Watermann.* — Phys. chem. Untersuch. über carcinome. Biochim. Zeitschrift, 1922, tome 133. Importance de la chimie dans les études sur le cancer. 1^{er} Congrès de la Ligue Nat. belge contre le cancer, Bruxelles, 1923.
- Barlow.* — British. Med. Journ., 1914, mai 9.
- Proceedings of the Royal Soc. Med. Patholog., 1918, 1.
- Proceedings of the Royal Soc. Med. Patholog., 1920, 1.
- Proceedings of the Royal Soc. Med. Patholog., 1922, 7.
- Twelf. Cancer Report., Middlesex Hospital, 1913, vol. XXX.
- Bashford.* — The Journal of Hygiene, 1904, janvier.
- Beebe.* — Chimie pathologique des tumeurs. Proceed. of the N. Y. Path. Soc., 1904, tome IV, n° 5. (Analysé Bull. Institut Pasteur, 1905.)
- The chemistry of cancer. (Rapport à la 2^e Conférence internationale pour l'étude du cancer, Paris, 1920.)
- Börrel et de Coulon.* — Bull. Soc. Biologie, 1922, mai.
- Borrel, de Coulon et Boetz.* — Bull. Soc. de Biologie, nov. 1922.
- Bullock.* — The Lancet, 1915, avril.
- Chambers, Scott et Russ.* — The Lancet, 1922, I, 212 et 217.
- Cramer.* — The Journal of Physiology, juillet 1916.
- The Biochemical journal, n° 3, 1918, vol. XII.
- Seventh Scientific Report of Imp. Cancer Res. Fund, I, 1921.
- Drew.* — The british journal of Experimental Pathology, I, n° 5, 1920, et I, n° 2, 1922.
- Maurice Wolf.* — Importance des ions calcium et K dans le cancer. Bull. Ac. des Sciences, Paris, 1923, tome CLXXVI, p. 1932.
- Dustin.* — Bull. Société de Biologie, mai-juin 1921, 25 fév., 25 avril et 24 juin 1922.
- Girard.* — Bull. Soc. Biologie, 24 fév. 1923.
- Ladreyt.* — Bull. Soc. Biologie, 1923, 21 avril. Diagnostic histochimique des tumeurs, p. 1206.
- Mnadeleeff.* — Bull. Soc. Biologie, 20 janvier 1923.
- Archives intern. de Physiologie, 31 mai 1923.
- Meuten.* — Journal of cancer Research, 1917, t. II.
- Montrose Burrow.* — Journal of cancer Research, 1922, t. 6.

- Moore. — Biochemical journal, 1906, n° 4.
- Peeters et Geyelin. — Journal of. Biol. chemic., n° 31, 1917.
- Kellock, Chambers, Russ. — The Lancet, 1922, tome I, p. 217.
- Rona et Takahashi. — Biochemische Zeitschrift, 49, 1913.
- Russel. — The British Journal of Experimental Patholog., 51, 1922.
- The Journal of Patholog. and Bacterio, XXX, 1922.
- Russel et Gye. — The British journal of Patholog. Experimental, I, n° 4, 1920.
- Salmon. — Bull. Soc. de Biol., 28 janvier 1922.
- Troisier et Wolf. — Bull. Société Biol., 25 mars 1922. Action comparée du calcium et du potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales.
- Magrou. — Revue Scientifique, n° 2, janvier 1925. Division cellulaire.
- Presse Médicale, 1923.
- Delage et Goldsmith. — Parthénogenèse naturelle et expérimentale. Bulletin de Physiologie Scientifique, Flammarion, Paris, 1922.
- J. Loeb. — La fécondation chimique, Paris, 1912.
- L. Negre. — Annales de l'Institut Pasteur, tome XXIV, fév. 1910, p. 125.
- Cluzet et Kofman. — Etude ultra-microscopique de l'action des rayons X sur les colloïdes métalliques. C. R. Société Biologie, 1922, p. 49.
- H. H. Roffo et Vc. Laudabaum. — La radioactivité et ses relations avec les sinus normaux et néoplasiques. Les néoplasmes, 1925.
- Mendeleef. — Influence des ions métalliques in vivo et in vitro sur la croissance des tissus embryonnaires. Soc. Méd. et Nat., Bruxelles, 3 novembre 1924.
- A. Policard et D. Pillet. — Recherche histochimique sur la teneur en matières minérales fixes des cancers expérimentaux. C. R. Société de Biol., Paris, tome XCII, p. 273.
- Letulle et Vinay. — Le cancer et les engrais chimiques. Presse Médicale, 8 septembre 1928.
- Lematte, Boinot et Kahane. — Dosage des minéraux contenus dans les principaux organes utilisés en opothérapie. (Extrait du journal de Ph. et de Chim., 1^{er} avril et 16 avril 1927.)

- Guillaume. — Sympathique et glandes endocrines. Maloine, 1927.
- Parisot et Richard. — Les glandes endocrines, Doin, 1923.
- Boinot. — Le rôle du calcium en biologie et en thérapeutique. Expansion Scientifique Française, 1927.
- Gaube du Gers. — De la Décancérisation. Bousset, 1912.
- L. Karzag et L. Nemek (Budapest). — Du moyen d'agir par la chimiothérapie sur les tumeurs expérimentales malignes au moyen des poisons des ferments (cyanure de K). Klin, Wechs, 4 juin 1927, p. 1091.
- Koeibler et Policard. — Recherches expérimentales sur l'influence des ions Cl et Ca sur le développement du cancer. C. R. Société de Biologie, 1925, p. 639.
- Brown-Sequard. — C. R., 5 septembre 1882.
- Baronaki. — Les néoplasmes et leur thérapeutique médicale. Paris, Maloine, 1927.
- J. Leriche. — Les glandes endocrines et le cancer. Paris, Maloine, 1927.
- Lathrop et Loeb. — Cancer et sécrétions, The journal of Cancer Research, tome I, n° 1, 1916, p. 1 à 19.
- G. L. Rondenburg, F. D. Bullock et P. J. Johnston. — Recherches sur les relations entre les sécrétions internes et les tumeurs malignes. Revue du Cancer, 1912, p. 174, et Archives of internat. Medicine, avril 1911.
- V. Karentchewsky. — Influence de la sécrétion interne et de l'autolysat sur les tumeurs des rats. C. R. Société de Biologie, 29 mai 1920, p. 779, 781 et 789.
- Ch. Champy. — Action de l'extrait thyroïdien sur la multiplication cellulaire. Archives de morphologie générale et expérimentale, 1922, chez Doin.
- Bérard et Durret. — Cancer thyroïdien. Doin éditeur, 1924, p. 80.
- Scheffler. — Quelques réflexions sur le cancer et l'opothérapie. Strasbourg médical, tome LXXXIV, février 1926.
- Article de J. Strohl. — Sécrétions internes et biologie générale. Revue générale des sciences, tome XXXII, 1921, p. 262 pour la Bibliographie.
- Loeper, Turpin, Zizine. — Bulletin du cancer, 1925, tome XIV, n° 6, p. 322. Influence de la castration sur la teneur en K des sinus et greffes épithéliales des souris.

CHIMIOTHERAPIE DU CANCER
MAGNESIUM

- Dubar.* — Magnésie et cancer. Bull. Ass. Franç. pour étude du cancer, 1919.
- Reminéralisation phospho-magnésienne et cancer. Bull. Ass. Fr. pour étude cancer, tome IX, 20 décembre 1920.
- La médication dolomitique. Le Scalpel, n° 13, 1923.
- Reding et Dustin.* — Influence des injections intramusculaires de sulfate de magnésium sur les récidives et les métastases carcinomateuses. Soc. Belge Biologie, 27 janvier 1923, tome LXXXVIII.
- A. Zimmern et Wickman.* — Quelques essais thérapeutiques d'introduction intra-humorale de sels de magnésie par ionisation chez les cancéreux. Bull. Ass. Fr. pour étude cancer, tome XVII, 1928.
- Delbet et Karajanopoulo.* — Cytophylaxie. Bull. As. des Sciences, 6 septembre 1915.
- Action cytophylactique du chlorure de magnésium. Ac. de Médecine, 7 septembre 1915.
- Delbet.* — De la préparation des malades à l'opération. Ac. de Médecine, 5 juin 1928.
- Action biologique des sels halogènes de magnésium. Ac. de Médecine, 10 juillet 1928.
- Delbet, Godard et Palios.* — Sels halogènes de magnésium et cancer. Ac. de médecine, 13 novembre 1928.
- K. Sicgiura, R. Stanley et Benedick.* — The influence of inorganic salts upon tumor growth in albinos rats. The Journal of Cancer Research, Baltimore, 1922, VII, p. 329.
- J. Thomas.* — La magnésie guérit-elle le cancer ? Liège Médical, 2 et 9 mai 1926.
- Gréco.* — Traitement des verrues vulgaires par le chlorure de magnésium. Congrès de Strasbourg, juillet 1923.

CUIVRE, PLOMB, SELENIUM

- Wallon.* — Le cuivre dans le traitement du cancer. Bulletin et Mém. Société de Médecine de Paris, 27 octobre 1923.
- G. Carisi.* — In metalli colloidal nella cura del cancro. Il Policlino, Rome, 1922, tome XXIX, p. 547.

- D. C. L. Fitzwilliams.* — Le traitement du cancer par le plomb colloïdal. *Brit. Med. journal*, 1927, p. 758.
- Blair Bell.* — Influence du plomb sur la croissance cellulaire normale et anormale et sur certains organes. *The Lancet*, 9 février 1924, tome CCXVI, n° 5, 241.
- Loewy et Loiseleur.* — Essais cliniques de l'oxyde de plomb colloïdal dans le traitement du cancer. *Bull. pour étude cancer*, novembre 1929, n° 8, p. 549.
- Morhardt.* — La chimiothérapie des tumeurs malignes. *Art médical*, 30 septembre 1928.
- A. Contamin, Detœuf et J. Thomas.* — Thérapeutique expérimentale du cancer par les produits sélénieux. *Bull. Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, n° 4, p. 82, 21 avril 1913.
- P. Delbet.* — Tentatives de traitement des cancers par le sélénium. *Bull. Ass. Franç. pour étude cancer*, tome V, n° 6, 17 juin 1922.
- A. H. Roffo.* — L'osmose électrique dans les cellules néoplasiques. *Les néoplasmes*, tome II, n° 5, septembre-octobre 1923.
- Watermann.* — Sur quelques expériences thérapeutiques basées sur la théorie colloïdale du cancer. *C. R. Soc. de Biologie, Paris*, 1923, tome LXXXIX, p. 818.
- Pierre Girard.* — Action des ions plomb sur l'évolution des tumeurs de greffe. *Bull. Ass. Franç. pour étude du cancer*, tome XIII, n° 2, février 1924.
- William Stowe et Lloyd F. Craver.* — Traitement des tumeurs malignes par le plomb colloïdal. *Ann. Surgery Philadelphie*, 1927, 347 à 361.
- H. J. Ullmann (Chicago).* — Influence de l'orthophosphate de plomb sur le cancer.
- J. C. Mottram.* — *Brit. Med. Journ.*, 28 janvier 1928, p. 132, n° 3.
- Simone Laborde.* — *Annales de médecine*, numéro du cancer, n° 4, novembre 1928.
- Le plomb dans le trait. du cancer. *Science Médicale pratique*, n° 5, mai 1928, p. 156.
- Stanley Wyard (Londres).* — *The Brit. Med. Journal*, n° 3515, p. 838, 1928.

- D. M. Datnow.* — Les effets du plomb sur les tissus. *The Lancet*, n° 5508, p. 611, 23 mars 1929.
- Paul Meyer.* — Chimiothérapie du cancer. *Klin-Wochs*, n° 5, 29 janvier 1928, p. 215.
- Kaemmerer* (Berlin). — Le plomb dans le traitement des tumeurs malignes. *D. Med. Wochs*, n° 4, 27 janvier 1928.
- A. Brunner.* — *Schw. Med. Wochs*, n° 9, 2 mars 1929.
- Blair Bell.* — *The British Medical Journal*, 9 mars 1929.
- *Le Scalpel*, p. 439, n° 16, 20 avril 1929.
- Lorenzini.* — *C. R. Société de Biologie*, n° 33, 23 novembre 1928, p. 1576.
- O. Strangs.* — *Med. Klin*, 1^{er} février 1929, p. 200. Revue d'ensemble sur la question du cancer et son traitement.
- Fusao Ischiwara.* — Action de 58 combinaisons chimiques différentes sur le cancer animal. « *Gann* », *Japon Journ. of cancer Research*, tome XXI, 1927.
- A. H. Roffo.* — Traitement chimiothérapique des carcinomes de l'oesophage et de l'estomac. *Soc. Argentine pour étude du cancer*, Buenos-Ayres, 14 avril 1925.
- A. Garrigues.* — Le plomb dans le traitement du cancer. *Revue de Chimiothérapie* mai-juin 1923.
- Ph. Pagniez.* — Le traitement du cancer par le plomb. *Presse Médicale*, février 1927.
- J. Gaube du Gers.* — Cours de minéralogie biologique. Maloine, 1899.
- Rathery et Levina.* — Influence des sels de nickel et de cobalt sur quelques diabétiques. *Ac. des Sciences*, 26 juillet 1926.
- Rathery et Froment.* — Hyperglycémie sans glycosurie des sujets non diabétiques. *Le Monde Médical*, n° 690.
- Corper.* — La valeur thérapeutique du cuivre et sa distribution dans l'organisme. *Journal of Inf. dis.*, 1914, p. 518.
- Wankenne.* — De l'action du cuivre colloïdal électrique dans quelques cas de tumeurs malignes. *Presse Médicale belge*, 22 juin 1913.
- A. Cade et P. Girard.* — Le sélénium dans le traitement du cancer. *Lyon Médical*, 30 juin 1912.
- Carles et Vieron.* — Electrosélénium et cancer. *Gaz. hebd. des Sciences Médicales de Bordeaux*, 1916.

- Duhamel.* — Toxicité du sélénium colloïdal électrique. Soc. de Biol., 20 avril 1912.
- Fixation au niveau du foie des métaux et métalloïdes introduits par voie veineuse. C. R. Soc. de Biologie, 21 juin 1919.
- P. Girard.* — Contribution à l'étude du cancer par le sélénium. Thèse, Lyon, 1912.
- J. Lidy.* — Contribution à l'étude de la thérapeutique des cancers inopérables par les métaux colloïdaux. Thèse, Alger, 1914 ; Annales des laboratoires Clin., 1912 à 1922.

ALUMINIUM

1° CANCER DE L'ALUMINIUM

- D^r Odier* (Genève). — Revue Les néoplasmes, 1925.
- Charles T. Betts.* — Aluminium Poisoning. Edition 1928, avec bibliographie.
- Editorial.* — Aluminium and cancer. The journal of the American Medical Association, tome 90, n° 13, 1928, u. 1010.
- M. R. Lewis et H. B. Andervont.* — Inactivation of Ch. Tumor virus by means of Aluminium Compounds. Johns Hopkins Hospit. Bull., tome 41, 1927, p. 185.
- Cancer de l'Aluminium.* — Quinzaine médicale, avril 1926.
- Aluminium, partie constituante organique.* — L'eau de mer, milieu organique, par René Quinton, édition 1904, p. 312, avec références bibliographiques.
- Nombreux articles de Presse,* notamment résultat d'une enquête en Suède et publiés dans le « Stockholms Dagblad », 30 mai 1928.

2° CHIMIE ET TOXICITE DE L'ALUMINIUM ET DE SES SELS

- Orfila.* — Présomption d'empoisonnement par l'alun. Annales d'Hygiène et de Médecine légale, 1832, tome VIII, p. 180.
- Traité de Toxicologie. Paris, 1848.
- Annales d'Hygiène, tome XXXIV, p. 192.
- Briand et Chaudé.* — Médecine légale. Paris, 1863, p. 616.
- Taylor.* — On poison in relation to medical jurisprudence and medicine. 2^e édition, Londres, 1859.

- Article Desnos.* — Dictionnaire Jaccoud.
- Roussin.* — Annales d'Hygiène, 2^e série, p. 15, 1861.
- Tardieu.* — Sur l'empoisonnement, p. 218.
- Hiquet.* — Annales d'hygiène, tome XXXIX, p. 192, 1872.
- Ogier.* — Travaux du Comité consultatif d'Hygiène, tome XIX, p. 501, 1889.
- Siem.* — Thèse 1886 (Dorpat), über die Wirkung des Aluminiums und des Berylliums auf den tierischen Organismus.
- Döllken.* — 1898, Über die Wirkung des aluminiums mit besonderer Berücksichtigung der durch das Aluminium verursachten Läsionen im Central nervensystem: Arch. fur. Experim. Pathol. und Pharmak, vol. 40, p. 98, 1898.
- Max Kaln.* — Biochemical Bulletin, 1911.
- Mallet.* — Chemical News, 1888.
- Moissan.* — Traité de chimie minérale, tome IV.
— Carbone, azote et les impureté de l'aluminium. C. R. 1895.
- Guichard.* — Annales d'Hygiène, 1896, tome XXXVI, p. 42.
- Trillat.* — Nombreux comptes rendus sur aluminium. Entre autre : Emploi de l'aluminium dans les industries alimentaires. Bulletin Société Encouragement pour l'industrie nationale, mai-juin 1915.
- Kohn-Agrest.* — Aluminium et matières alimentaires. Revue Soc. Hygiène alimentaire, tome I, 1904.
- Bulletin association des chimistes de Sucreries et de Distilleries de France et des colonies, avril 1907, 1908, 1909.
- Rapport au Congrès de Gand. Métaux et matières alimentaires, 1908.
- Contribution à l'étude du Bichlorure de mercure sur l'aluminium: Bulletin Société Chimie, mai 1910.
- Thèse Faculté Sciences, Paris, janvier 1911, sur l'aluminium, avec Références Bibliographiques complètes.
- Traité de chimie Toxicologique par Ogier, revu par Kohn-Abrest, édition 1924, chez Dorin.
- O. F. Hunziker.* — Influence des métaux sur le lait. The journal of the Department of Agricult. of Victoria (Australie), vol. XXVI, n^o 11, novembre 1928.
- Wochenschrift Brasserei,* 1912, p. 609.

- Habemann.** — Ch. z. Rep., 1894, p. 189, über die Widerstandfähigkeit von aluminiumklärspänen gegen Bier.
- Von Ziker.** — Bierbrasserie und aluminium, 1913, p. 71, n° 83.
- Friedrich Regelsberge.** — Leipzig, 1926. Chemische Technologie der Leicht metale und ihrer legiemgen.
- Bulletin trimestriel.** — Association des anciens élèves de l'École supérieure de Louvain, n° 1, juillet 1926, n°s 3 et 4.
- Archives de Pharmacie.** — Tome CCLXIV, 1927, p. 62.
- Webster.** — Archives de Pharmacie, 1^{er} septembre 1928.
- Referee Board of Consulting Scientific Experts of the United States :** U. S. Dept. Agric. Bull. n° 103, 1914.
- Schmidt C. L. A. and Hoagland D. R. ;** Univ. Calif. Pub. Path., tome II, p. 215, 1919.
- Mc Collum, E. V. Rask O. S. et Beeker J. Ernestine.** — Journ. Biol. Chem., LXXVII, p. 753, tome 1928. A study of the possible role of aluminium compounds in animal and plant physiology.
- Bulletin Société d'Hygiène alimentaire, tome XVII, n° 2, 1929.
- V. C. Myers et J. A. Killian,** 1928. — The solubility in the stomach and duodenum of aluminium compounds found in Baking powders residues. Journ. of. Biol. Chem., vol. LXXVIII, p. 591.
- Myers, Mull et Morrison,** 1928. — The estimation of aluminium in animal tissues. Journal of. Biol. Chem., LXXVIII, p. 595.
- Myers et Mull,** 1928. — The influence of the administration of aluminium upon the aluminium content of the tissues and upon the growth and reproduction of rats. Journal of Biol. Chem., LXXVIII, p. 605.
- Myers et Morrison,** 1928. — The influence of the administration of aluminium of upon the aluminium content of the tissues of the dog. Journal Biol. Chem., LXXVIII, p. 615.
- Myers et Mull,** 1928. — The aluminium content of human autopsy tissues. Journal of Biol. Chem., vol. LXXVIII, p. 625.

Maillard et Wunschendorff. — Fixation intégrale des protéines par les hydrates des métaux trivalents, I et II. Bulletin Société Chimie Biologique, tome 8, p. 184, 1926.

Schaeffer, Fontes, Le Breton, Oberling et L. Thivolle, 1928. — Recherches physiologiques sur les levains minéraux à base d'alun. Bulletin Société Hygiène alimentaire tome XVI, n° 1 et n° 2.

— Bulletin Société Hygiène alimentaire, tome XVII, 1929, n° 2.

H. Cristiani et R. Gautier. — La cachexie fluorique expérimentale. C. R. Soc. de Biologie, p. 947, 28 mars 1926.

Tumeurs professionnelles. — Voir Roussy et Heraux, Presse Médicale, 24 décembre 1927, et la publication du Bureau International du Travail, n° 130, sous les auspices de la Société des Nations, qui donne une bonne étude d'ensemble de la question.



